

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
18 mai 2007 (18.05.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/054378 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/785 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/745 (2006.01) A61K 9/58 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2006/062627

(22) Date de dépôt international : 24 mai 2006 (24.05.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
05 53437 10 novembre 2005 (10.11.2005) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33 Avenue Du
Docteur Georges Lévy, F-69200 Venissieux (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GUIM-
BERTEAU, Florence [FR/FR]; 3 Route De La Garenne,
F-33450 Montussan (FR). DARGELAS, Frédéric
[FR/FR]; 16 Rue De L'Université, F-69007 Lyon (FR).

(74) Mandataires : CABINET PLASSERAUD etc.; 52, rue
de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: ANTI-MISUSE MICROPARTICULATE ORAL PHARMACEUTICAL FORM

(54) Titre : FORME PHARMACEUTIQUE ORALE MICROPARTICULAIRE ANTI-MESUSAGE

(57) Abstract: The present invention relates to solid microparticulate oral pharmaceutical forms which have a composition and a structure that prevents the misuse of the active pharmaceutical ingredient (API) contained therein. The aim of the present invention is to prevent the improper use of solid oral drugs for any use other than the therapeutic use(s) officially approved by the appropriate public health authorities. In other words, it is a question of preventing the voluntary or involuntary misuse of solid oral drugs. The invention relates to a solid oral pharmaceutical form, characterized in that it comprises anti-misuse means, in that at least part of the API that it contains is contained in coated microparticles for modified API release, and in that the coated API microparticles comprise a coating layer (Ra), which ensures modified release of the API and which, simultaneously, confers resistance to crushing on the coated API microparticles, so as to prevent misuse.

(57) Abrégé : Le domaine de la présente invention est celui des formes pharmaceutiques orales microparticulaires solides dont la composition et la structure permettent d'éviter le mésusage du principe actif pharmaceutique (PA) qu'elles contiennent. Le but visé par la présente invention est de prévenir le détournement des médicaments solides oraux, pour tout autre usage que l'usage ou les usages thérapeutiques officiellement approuvés par les autorités de santé publique compétentes. En d'autres termes, il s'agit d'éviter le mésusage volontaire ou involontaire des médicaments solides oraux. L'invention concerne une forme pharmaceutique orale et solide, caractérisée en ce qu'elle comporte des moyens anti-mésusage, en ce qu'au moins une partie du PA qu'elle comprend est contenu dans des microparticules enrobées, à libération modifiée de PA, et en ce que les microparticules de PA enrobées comportent une couche de revêtement (Ra), qui assure la libération modifiée du PA et qui, simultanément, confère une résistance au broyage aux microparticules de PA enrobées, pour éviter le mésusage.

WO 2007/054378 A1

FORME PHARMACEUTIQUE ORALE MICROPARTICULAIRE ANTI-MESUSAGE

Domaine de l'invention

5

Le domaine de la présente invention est celui des formes pharmaceutiques orales microparticulaires solides dont la composition et la structure permettent d'éviter le mésusage du principe actif (PA) pharmaceutique ou vétérinaire qu'elles contiennent.

10 Les principes actifs considérés (PA) sont des PA pharmaceutiques ou vétérinaires, par exemple ceux classés dans la catégorie des produits stupéfiants, des analgésiques ou des narcotiques. L'abus de ces principes actifs pharmaceutiques peut donner lieu à des conduites toxicomaniaques.

Au sens du présent exposé, l'expression "PA", désigne aussi bien un seul principe actif, qu'un mélange de plusieurs principes actifs.

15

Par forme pharmaceutique microparticulaire, on entend au sens de la présente invention toute forme dans laquelle le PA est contenu dans des microparticules de taille inférieure à 1000 μm . Ces particules contenant le PA peuvent être des microparticules enrobées à libération modifiée de PA. Dans ce dernier cas, les microparticules enrobées
20 sont, par exemple, enrobées d'un film polymère qui contrôle la vitesse de libération du PA après administration par voie orale.

Position du problème

25

Le but visé par la présente invention est de prévenir le détournement des médicaments solides oraux, pour tout autre usage que l'usage ou les usages thérapeutiques officiellement approuvés par les autorités de santé publique compétentes. En d'autres termes, il s'agit d'éviter le mésusage volontaire ou involontaire des médicaments solides
30 oraux.

Le mésusage se rencontre principalement dans les cas suivants :

- a) comportement addictif (toxicomanie, dopage),
- b) comportement criminel (asservissement chimique).
- 35 c) utilisation d'un médicament de façon non conforme aux recommandations médicales (posologie), par mégarde ou du fait d'invalidités affectant le patient.

Dans le cas a. (voire dans le cas b.), les personnes ayant l'intention de faire un mésusage du médicament solide, oral, vont généralement s'employer à extraire le PA de la forme à libération modifiée pour obtenir une forme à action rapide, puis à le mettre :

- soit sous une forme pulvérulente par broyage de manière à pouvoir être inhalée ou avalée,
- soit sous une forme liquide pouvant être injectée à l'aide d'une seringue ou avalée.

L'obtention d'une forme liquide à partir d'un médicament oral solide passe par une étape d'extraction aqueuse ou organique du PA visé. Cette extraction est généralement précédée d'un broyage.

- 10 Les modes d'administration par inhalation ou par injection conviennent particulièrement bien aux toxicomanes car ce sont des modes qui permettent d'accentuer les effets du PA et qui favorisent son absorption dans l'organisme sur des temps courts. Lorsque la poudre obtenue par broyage est aspirée par le nez ou dissoute dans de l'eau et injectée, les effets recherchés, dopants ou euphorisants, du PA, se manifestent très rapidement et de manière exacerbée.

- 15 Il existe aussi actuellement une dérive particulièrement grave qui touche les adolescents et qui concerne les PA analgésiques (PAa), plus spécialement les dérivés morphiniques et opiacés. En effet, les adolescents préparent pour leurs fêtes, un cocktail de vodka avec de l'oxycodone, qu'ils extraient aisément des comprimés avec de l'eau et de l'alcool. Ce procédé consiste à broyer le comprimé et à verser la poudre dans un verre de vodka ou d'eau et d'attendre ensuite suffisamment longtemps pour extraire complètement les dérivés de la morphine, qui peuvent ensuite être absorbés.

- 20 Le mésusage de médicaments oraux solides peut également être observé lorsque le médicament est mastiqué avant d'être avalé, au lieu d'être avalé rapidement conformément à la posologie.

- 25 Les risques liés aux comportements addictifs (a.) et criminels (b.) sont évidents. On rappellera que le mésusage de médicaments par injection est aggravant : les excipients peuvent être responsables de nécroses locales des tissus, d'infections, de troubles respiratoires et cardiaques.

- 30 S'agissant des déviations (c.) de l'usage d'un médicament lié à l'inattention et/ou à des invalidités du patient, elles peuvent aussi avoir des conséquences sérieuses. Par exemple, la mastication avant déglutition de formes à libération modifiée de PA, transforment le médicament en une forme à libération immédiate. Ainsi, le moindre des risques encourus est que le médicament devienne inefficace après un temps très court, et le pire, qu'il devienne toxique.

Il existe donc clairement un grave problème de santé publique lié au mésusage des médicaments, et en particulier des médicaments oraux solides, notamment à base

d'analgésiques ou de narcotiques. Ce phénomène en croissance inquiète de plus en plus les autorités sanitaires, notamment aux Etats Unis et en Europe, qui multiplient les appels au développement de formes pharmaceutiques permettant la prévention des détournements.

5

Art antérieur

Le brevet US-B-6 696 088 rapporte une forme pharmaceutique orale multiparticulaire, indiquée comme étant résistante au mésusage. Celle-ci comprend des
10 particules de PA agoniste opioïde sous une forme à libération modifiée et des particules comprenant un antagoniste de l'opioïde. La forme contenant l'antagoniste est décrite comme libérant moins de 36% et encore plus préférentiellement moins de 6,2% du PA antagoniste sur une période de 36h. Les deux types de particules sont interdispersés.

Le fait, lors d'une pratique de mésusage, de broyer les microparticules pour en
15 extraire le PA opioïde a pour conséquence de libérer de façon immédiate et concomitante le PA et son antagoniste et de limiter ainsi les effets recherchés de l'opioïde détourné.

Selon notre compréhension, cette invention repose sur l'utilisation d'une substance active autre que le PA et ne propose pas entre autre de solution pour diminuer l'impact du broyage ou réduire l'extraction du PA.

20

La demande de brevet US-A-2003/0068371 décrit une formulation pharmaceutique orale comprenant un PA opiacé (oxycodone), un antagoniste de ce PA (naloxone) et un agent gélifiant (e.g. gomme xanthane). En particulier, cette demande US divulgue des
25 granulés matriciels de PA comprenant du lactose, de la gomme xanthane, de la povidone et un surenrobage à base d'EUDRAGIT RS 30D ®/triacétine/antagoniste. L'agent gélifiant est présenté comme conférant à la formulation une viscosité telle qu'elle ne puisse pas être administrable par voie nasale et parentérale. Selon notre compréhension, cette parade n'est pas suffisante puisque, conformément à cette invention, l'usage d'un antagoniste est entre autre obligatoire. Enfin, cette formulation ne comporte pas de moyens anti-broyage, peut
30 donc être mise sous forme pulvérulente et, par conséquent, faire l'objet d'un mésusage par voie nasale ou orale.

La demande de brevet WO-A-03/013479 décrit une forme pharmaceutique orale comprenant un analgésique opiacé et un antagoniste opiacé (naltrexone) en quantité
35 pharmaceutiquement efficace, ainsi qu'un agent promoteur d'amertume. Quand le toxicomane broie le comprimé, l'opioïde et son antagoniste sont libérés. L'effet opioïde est

alors neutralisé. Selon notre compréhension, ce système ne permet pas entre autre d'empêcher l'extraction sélective de l'opioïde à l'aide d'eau, sans broyage.

De manière générale, le recours aux antagonistes n'est pas dénué d'inconvénients, au regard des risques médicaux éventuellement encourus par les utilisateurs et des risques d'inhibition de l'effet thérapeutique visé.

La demande de brevet WO-A-2004/054542 décrit une forme pharmaceutique orale semi-liquide. Elle se présente sous la forme d'une gélule (par exemple de gélatine) comprenant le PA dans une phase matricielle composé d'un liquide de forte viscosité (sucrose acétate isobutyrate) insoluble dans l'eau et d'un polymère (cellulose acétate butyrate) sensé former un réseau dans la phase liquide. La formulation peut éventuellement comprendre un composé modifiant la rhéologie de la forme pharmaceutique et un solvant. En jouant sur les différents composés et concentration de la formulation, les auteurs déclarent pouvoir modifier les profils plasmatiques du PA (oxycodone base) administré à des chiens. Selon notre compréhension, cette référence ne fournit aucune solution pour faire obstacle entre autre au mésusage par voie injectable, et ce, d'autant moins que la viscosité de cette formulation chute fortement avec de faibles ajouts d'éthanol.

La demande de brevet US-A-2003/0224051 décrit une forme osmotique à libération modifiée d'oxycodone. Cette forme est constituée par un comprimé comprenant un coeur d'oxycodone ou de l'un de ses sels, une membrane semi-perméable enveloppant au moins en partie le coeur, un orifice de sortie prévu dans la membrane et permettant la libération d'oxycodone. Ce type de comprimé permet une extraction aisée de l'opioïde, par immersion dans l'eau pendant, e.g., au moins 12 heures. Selon notre compréhension, ce comprimé n'est pas une solution convenable au problème du mésusage.

La demande de brevet EP-A-1 293 209 divulgue une forme pharmaceutique orale solide anti-mésusage, à libération prolongée d'un dérivé opioïde (PA) contenu dans une résine échangeuse d'ions. Le complexe PA/résine ainsi obtenu permet de limiter la concentration plasmatique obtenue après mésusage par mastication, inhalation ou injection, à une concentration thérapeutique largement inférieure à celle recherchée par l'auteur du mésusage. Le complexe PA/résine se présente sous forme matricielle. Selon notre compréhension, aucun moyen anti-broyage n'est prévu dans la forme pharmaceutique selon ce document antérieur. Par ailleurs, cette forme pharmaceutique ne comporte pas de moyens anti-extraction par solvant du PA. Elle ne saurait donc pas empêcher une extraction par solvant du PA, pour peu que le temps d'extraction soit plus long que le

temps normal de libération du PA. Si cette forme pharmaceutique orale est laissée dans un verre d'eau pendant 24h, la quasi-totalité du PA est extrait.

- Les demandes US-A-2003/0118641 et 2005/0163856 (=WO-A-01/08661) décrivent des formulations pharmaceutiques orales à libération prolongée de PA formés par des composés opioïdes (analgésiques) et de leurs sels. Ces formulations sont sensées prévenir le mésusage par extraction du PA, à l'aide de solvants courants. Ces formulations anti-mésusage ne contiennent pas d'antagonistes, même si cette possibilité est envisageable pour être encore plus dissuasive. Ces formulations comprennent un mélange :
- d'un agent matriciel hydrophile (hydroxyalkylcellulose) à raison de 40-65% en poids ;
 - d'une résine échangeuse d'ions (particules de taille inférieure à 50µm à raison de 5-15% en poids) ;
 - et d'au moins un PA opiacé.

Après ajout d'additifs classiques de compression, ce mélange est mis sous forme de comprimés.

Il s'agit donc d'un système macroscopique matriciel comprenant des particules de résine échangeuse d'ions complexées avec le PA et un moyen anti-extraction formé par un viscosifiant, de préférence l'hydroxypropylméthylcellulose. Selon notre compréhension, ce système est perfectible notamment en termes d'efficacité anti-mésusage.

Le document intercalaire WO-A-2005/079760 divulgue une formulation pharmaceutique constituée par des microparticules de caoutchouteuses PA, obtenues par extrusion, dotées permettant la libération prolongée du PA et possédant des propriétés anti-mésusage. Ces microparticules extrudées comprennent une matrice formée par un copolymère neutre poly(éthylacrylate, méthylméthacrylate : EUDRAGIT® NE 30D ou NE 40D. Cette matrice contient le PA (oxycodone) un autre Eudragit® RS PO, un plastifiant et un lubrifiant.

La prévention du mésusage est obtenue par un moyen anti-broyage qui tient uniquement au caractère caoutchouteux des particules matricielles à libération modifiée du PA. Selon notre compréhension, aucun moyen anti-extraction du PA en milieu solvant n'est prévu.

Selon notre compréhension de l'art antérieur, aucune des solutions anti-mésusage proposées jusqu'alors n'est satisfaisante, notamment en termes de prévention de l'extraction abusive du PA, à l'aide d'eau, d'alcool ou d'autres solvants buvables.

Objectifs de l'invention

Dans ces circonstances, l'un des objectifs de la présente invention est de combler les lacunes de l'art antérieur.

5 Un autre objectif de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments solides oraux, dont le mésusage sera rendu difficile voire impossible, notamment pour les cas (a.)(b.)(c.) sus évoqués, et ce -de préférence- sans recourir à des substances, autres que le PA, pouvant être pharmaceutiquement actives et donc dangereuses pour les utilisateurs, voire inhibitrice du PA, comme par exemple les antagonistes du PA.

10 Un autre objectif de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments solides oraux, dont le mésusage sera rendu difficile voire impossible, notamment pour les cas (a.)(b.)(c.) sus évoqués, et ce, même après une "longue" extraction liquide du PA (par exemple analgésique). Au sens du présent exposé, une "longue" extraction liquide, est une extraction durant plus de 10 min.

15 Un autre objectif de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments solides oraux empêchant le mésusage par extraction liquide brève et/ou par broyage.

Un autre objectif de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments solides oraux, ayant les caractéristiques suivantes :

– dans des conditions normales d'administration, ces médicaments solides oraux ont un
20 effet thérapeutique, par exemple pendant 12 ou 24 heures ;
– toute tentative d'extraction abusive du PA (e.g. analgésique) provoquera la transformation du médicament sous une forme telle qu'après ingestion du médicament, l'absorption rapide du PA dans la circulation sanguine ne sera pas possible.

25 Un autre objectif de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments solides oraux :

– administrables aisément à des patients ayant des difficultés à avaler de gros comprimés, c'est à dire par exemple des patients gravement atteints, des nourrissons ou des enfants ;
– permettant d'associer plusieurs PA, dans une seule et même unité posologique, même si ces PA ne sont pas compatibles entre eux et/ou n'ont pas la même cinétique de
30 libération ;
– pouvant exister sous des formes administrables une ou plusieurs fois par jour et dans lesquelles il est possible d'ajuster aisément et indépendamment la vitesse et le temps de libération de différents PA.

35 Un autre objectif de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments solides oraux, dont le profil de dissolution in vitro est indépendant de la dose de PA.

Un autre objectif de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments solides oraux, permettant d'éviter le détournement frauduleux des propriétés du PA qu'ils

contiennent, en empêchant toute transformation du médicament donnant accès à des prises par les voies orales, nasales et/ou injectables (intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire...) hors du cadre thérapeutique. Ce faisant les risques associés à ces dérives seraient prévenus ou à tout le moins fortement réduits.

- 5 Un autre objectif de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments solides oraux, permettant d'éviter le mésusage, tout en garantissant pour le patient normalement suivi, une qualité de traitement, en particulier une dose, conformes à ses besoins.

- 10 Un autre objectif de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments solides oraux, permettant d'éviter le mésusage, sans affecter les propriétés pharmacologiques du médicament, et sans faire courir de risques supplémentaires au patient utilisant normalement le médicament et enfin sans nuire au confort de ce dernier lors de l'administration.

- 15 Un autre objectif de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments solides oraux, administrables une ou plusieurs fois par jour et limitant les risques de dégradation des tissus du fait de surconcentration locales de PA.

 Un autre objectif de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments solides oraux, pouvant se présenter sous diverses formes galéniques, telles que des comprimés, des sachets de poudre, des gélules et analogues.

- 20 Un autre objectif de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments solides oraux, anti-mésusage et dont la préparation est facile et économique.

Description succincte de l'invention

- 25 Pour atteindre ces objectifs, les inventeurs ont eu le mérite de reformuler le problème général du mésusage des formes pharmaceutiques.

 Si on examine les différents modes d'administration illicites d'un principe actif, il apparaît en effet que le broyage de la forme sèche est, la plupart du temps, une étape obligée.

- 30 Dans le cas d'un mésusage par administration nasale, la forme pharmaceutique sèche doit au préalable être transformée sous forme d'une poudre pulvérulente apte à l'aspiration. Le broyage de la forme pharmaceutique est donc bien une étape obligée.

- 35 Dans le cas d'un mésusage par administration orale d'une forme sèche à libération prolongée, il est nécessaire d'accélérer la libération du principe actif en broyant finement les microparticules ou le comprimé.

 Dans le cas d'un mésusage par administration parentérale, il est nécessaire de procéder au préalable à l'extraction du PA dans une phase liquide, en pratique de l'eau ou

des solvants organiques, et ceci à une concentration suffisamment élevée pour éviter d'injecter des volumes trop élevés, par exemple supérieurs à 1 ml. Cette étape d'extraction est facilitée par une étape préalable de broyage de la forme sèche afin de permettre la dissolution ou la mise en suspension du principe actif. En outre à l'issue de cette phase
5 d'extraction, le mésusage n'est possible que si la viscosité du liquide n'est pas trop élevée (par exemple inférieure ou égale à 100 mPa.s).

Ainsi, le broyage d'une forme sèche est également une étape obligée pour le mésusage de ladite forme pharmaceutique par administration parentérale.

Il est du mérite de la Demanderesse d'avoir reformulé le problème de la lutte contre
10 le mésusage des formes pharmaceutiques sèches en distinguant

- un problème principal (a) d'empêchement du broyage du système contenant le PA ;
- et un problème secondaire (b) d'empêchement du mésusage du PA après son extraction éventuelle.

Cette nouvelle approche lui a permis de découvrir, de manière surprenante et
15 inattendue, qu'il convient de faire intervenir, dans la composition du médicament dont on cherche à empêcher le mésusage, le PA sous forme de microparticules enrobées à libération modifiée du PA et, éventuellement, une combinaison d'excipients pharmaceutiquement acceptables, sous forme microparticulaire ou non et dont le mode d'action physico-chimique permet de contrarier, voire de rendre impossible, tout acte
20 volontaire ou non de mésusage.

C'est ainsi que l'invention concerne, à titre principal, une forme pharmaceutique orale et solide, caractérisée en ce qu'elle comporte des moyens anti-mésusage, en ce qu'au moins une partie du PA qu'elle comprend est contenue dans des microparticules enrobées,
25 à libération modifiée de PA, et en ce que les microparticules de PA enrobées comportent une couche de revêtement (Ra), qui assure la libération modifiée du PA et qui, simultanément, confère une résistance au broyage aux microparticules de PA enrobées, pour éviter le mésusage.

La forme pharmaceutique selon l'invention résout notamment le problème principal
30 posé et satisfait à au moins une partie des objectifs fixés, de façon efficace, simple et économique, à l'aide de moyens physico-chimiques. Ces derniers sont totalement inoffensifs pour l'utilisateur normal. Ce sont des composés neutres (inertes) sur le plan pharmacologique, approuvés par la pharmacopée et par les autorités de santé publiques chargées de délivrer les autorisations de mise sur le marché des médicaments.

35

Selon un mode préféré de réalisation, la forme pharmaceutique orale et solide selon l'invention comporte, outre la couche de revêtement (Ra) anti-broyage, au moins un agent

viscosifiant (Vb) permettant de rendre très difficile, voire de prévenir, l'extraction du PA contenu dans les microparticules de PA enrobées, pour éviter le mésusage du PA après une extraction liquide.

5 Au sens du présent exposé, l'expression "agent viscosifiant" désigne aussi bien un seul agent viscosifiant, qu'un mélange de plusieurs agents viscosifiants.

Description détaillée de l'invention

10 Conformément à l'invention, au moins une partie du PA est sous une forme à libération modifiée, à savoir sous forme de microparticules enrobées à libération modifiée dudit PA.

15 Les principes actifs (PA) considérés dans la présente invention sont des PA pharmaceutiques ou vétérinaires, par exemple ceux classés dans la catégorie des analgésiques ou des narcotiques. Le mésusage de ces PA peut donner lieu à des comportements addictifs.

20 Au sens de la présente invention, l'expression « PA » désigne un principe actif ou encore un mélange de plusieurs principes actifs.

25 Par forme microparticulaire, on entend au sens de la présente invention tout forme pharmaceutique dans laquelle le PA est contenu dans des microparticules de taille inférieure à 1000 microns. Ces particules contenant le PA peuvent être des microparticules individuellement enrobées par un film conduisant à la libération modifiée du PA. Dans ce dernier cas, les microparticules enrobées sont par exemple enrobées par un film à base de polymère contrôlant la vitesse de libération du PA.

30 Par "forme à libération modifiée", on désigne dans le présent exposé, une forme dans laquelle une fraction au moins du PA est libérée à une vitesse inférieure à la vitesse d'une forme à libération immédiate. Cette fraction peut être, par exemple comprise entre 1 et 100 %, de préférence entre 10 et 100 %, et, plus préférentiellement encore, entre 30 et 100%. Une libération modifiée peut être notamment prolongée et/ou retardée et/ou sous
35 forme d'un ou plusieurs pics (impulsions) de libération. Des formulations à libération modifiées sont bien connues dans ce domaine ; voir par exemple Remington : *The science and practice of pharmacy*, 19^{ème} édition, Mack publishing Co. Pennsylvanie, USA.

Par "forme à libération immédiate", on désigne dans le présent exposé, une forme qui libère la plus grande partie de la quantité du PA qu'elle contient en un temps relativement bref : au moins 70 % du PA sont libérés en 1 heure, de préférence en trente minutes, à tout pH compris entre 1,4 et 6,8 dans un test de dissolution *in vitro*.

5 Tous les profils de dissolution *in vitro* dont il est question dans le présent exposé, sont réalisés selon les indications de la pharmacopée européenne 4^{ème} édition intitulée : "Essai de la dissolution des formes orales solides" : dissolutest de type II effectué en conditions SINK à 37°C et agité à 75 tours/min.

10 La formulation pharmaceutique selon l'invention est donc une formulation à libération modifiée de PA.

Au sens de l'invention, "formulation pharmaceutique" doit être comprise au sens large, c'est à dire que ce vocable englobe également les formulations vétérinaires et diététiques .

15 Cette formulation pharmaceutique peut comprendre en outre une ou plusieurs formes à libération immédiate du PA.

20 Avantageusement, la formulation pharmaceutique selon l'invention, qui est nouvelle dans sa structure, dans sa présentation et dans sa composition, peut exister par exemple sous forme de comprimé, de sachet de poudre, de sachet de poudre pour suspension multidose à reconstituer ou de gélule.

Microparticules de PA enrobées

25 Les microparticules enrobées à libération modifiée de PA sont, avantageusement, des microparticules enrobées chacune par au moins un revêtement (comprenant par exemple au moins un polymère) déposé selon les techniques connues de l'homme de l'art. On consultera sur cette question par exemple l'ouvrage Formes pharmaceutiques nouvelles : aspects technologique, biopharmaceutique et médical de Buri, Puisieux, Doelker et Benoit, éditions Lavoisier 1985, pages 175 à 227.

30 En d'autres termes, ces microparticules enrobées sont, de préférence, constituées chacune d'un cœur comprenant du PA et d'un enrobage comprenant au moins une couche de revêtement enveloppant (de préférence entièrement) le cœur et régissant la libération modifiée (de préférence continue) du PA. Cette libération se produit lorsque les microparticules enrobées de PA sont mises en contact avec le liquide du tractus gastro-intestinal.

35 Les microparticules de PA non enrobées (*i.e.* avant enrobage), peuvent être par exemple :

- des cœurs neutres recouverts d'au moins une couche contenant du PA ;

- ou des microparticules de PA pur ;
- ou encore des granules formés par une matrice d'excipients supports incluant le PA.

Dans le cas d'un granulé supporté, le cœur ou support neutre peut être composé de sucrose
5 et/ou de saccharose et/ou de dextrose et/ou de lactose, et/ou de mélange sucrose/ amidon.
Le cœur ou support neutre peut également être une microsphère de cellulose ou tout autre
particule d'excipient pharmaceutiquement acceptable. À titre d'exemple non limitatif de
support neutre, on peut citer des particules de gomme xanthane, de gomme guar, de
phosphate de calcium, de carbonate de calcium. Leur diamètre moyen peut être compris
10 entre 10 et 200 microns, ou entre 20 et 150 microns ou encore entre 50 et 100 microns.

Ces microparticules enrobées de type "réservoir" (ou microparticules
individuellement enrobées) peuvent être assimilées à des véhicules permettant le transport
et la libération d'au moins un PA, dans l'intestin grêle voire dans le gros intestin.

15 A titre d'exemples de microparticules enrobées à libération modifiée de PA, on
peut citer celles décrites dans les documents brevets suivants : EP-B-0 709 087 et
WO-A-03/030878.

Revêtement des microparticules de PA

20 Avantageusement, les microparticules enrobées de PA comprennent au moins une
couche de revêtement (Ra), mieux encore, une seule couche de revêtement (Ra), qui assure
la libération modifiée du PA et qui, simultanément, confère une résistance au broyage aux
microparticules de PA enrobées, pour éviter le mésusage.

Plus préférentiellement encore, la couche de revêtement (Ra) est conçue de telle
25 sorte qu'elle permette, en cas de broyage, le maintien d'une libération non immédiate (*i.e.*
une libération modifiée de PA) pour au moins une partie des microparticules enrobées à
libération modifiée de PA.

Le broyage ici envisagé peut être par exemple tout broyage effectué selon les
techniques habituellement mises en œuvre par les auteurs de mésusage, à savoir
30 notamment : mortier/pilon, moulin à café, entre deux cuillères, en croquant/mastiquant, etc.

Selon une réalisation intéressante, la couche de revêtement (Ra) est conçue de telle
sorte qu'elle permette, en cas de broyage, le maintien d'une libération modifiée pour au
moins 40%, de préférence au moins 60%, et, plus préférentiellement encore au moins 80%
des microparticules enrobées à libération modifiée de PA.

35 De préférence, la couche de revêtement (Ra) anti-broyage comprend :

- (A1) au moins un (co)polymère filmogène (A1) insoluble dans les liquides du tractus
gastro-intestinal ;

- (A2) au moins un (co)polymère (A2) soluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal ;
 - (A3) au moins un plastifiant (A3) ;
 - (A4) éventuellement au moins un agent tensioactif et/ou lubrifiant et/ou une charge
- 5 minérale et/ou organique (A4).

Conformément à une sélection à vocation purement illustrative et non limitative de l'invention :

(A1) est choisi dans le groupe comprenant :

- les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, de préférence l'éthylcellulose et/ou
- 10 l'acétate de cellulose,
- les polymères acryliques, par exemple les copolymères d'acide (méth)acrylique et d'ester alkyle (e.g. méthyle), les copolymères d'ester d'acide acrylique et méthacrylique porteur d'au moins un groupement ammonium quaternaire (préférentiellement au moins un
- 15 copolymère de (méth)acrylate d'alkyle et de chlorure de triméthylammonioéthyl-méthacrylate) et plus précisément les produits commercialisés sous les marques EUDRAGIT ® RS et/ou RL
- les polyvinylacétates,
 - et leurs mélanges ;

20 (A2) est choisi dans le groupe comprenant :

- les (co)polymères azotés, de préférence dans le groupe comprenant les polyacrylamides, les poly-N-vinylamides, les polyvinylpyrrolidones (PVP) et les poly-N-vinyl-lactames,
 - les dérivés hydrosolubles de la cellulose,
- 25 – les alcools polyvinyliques (APV),
- les polyoxydes d'alkylène, de préférence les polyoxydes d'éthylène (POE),
 - les polyéthylènes glycols (PEG),
 - et leurs mélanges ;
- la PVP étant particulièrement préférée ;

30

(A3) est choisi dans le groupe comprenant :

- les esters de l'alcool cétylique,
 - le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant : glycérides acétylés, glycérolmonostéarate, glycéryltriacétate, glycéroltributyrat,
- 35 – les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphthalate, diéthylphthalate, diméthylphthalate, dioctyl-phthalate,

- les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant : acétyltributylcitrate, acétyltriéthylcitrate, tributylcitrate, triéthyl-citrate,
 - les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant : diéthylsébaçate, dibutylsébaçate,
 - 5 – les adipates,
 - les azélates,
 - les benzoates,
 - les huiles végétales,
 - les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
 - 10 – les malates, de préférence le diéthylmalate,
 - les oxalates, de préférence le diéthyloxalate,
 - les succinates, de préférence le dibutylsuccinate,
 - les butyrates,
 - les esters de l'alcool cétylique,
 - 15 – l'acide salicylique,
 - la triacétine,
 - les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
 - l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée),
 - et leurs mélanges ;
- 20
- (A4) est choisi dans le groupe comprenant :
- les tensioactifs anioniques, de préférence dans le sous-groupe des sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés,
 - et/ou les tensioactifs non ioniques, de préférence dans le sous-groupe suivant :
 - 25 – les huiles polyoxyéthylénées de préférence l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
 - les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
 - les esters de sorbitan polyoxyéthylénés,
 - les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés,
 - 30 – les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc,
 - les stéaryl fumarates, de préférence de sodium,
 - les béhénates de glycérol,
 - le talc,
 - la silice colloïdale,
 - 35 – l'oxyde de titane, l'oxyde de magnésium,
 - la bentonite,
 - la cellulose microcristalline,

- le kaolin,
- le silicate d'aluminium,
- et leurs mélanges.

5 Au delà des paramètres qualitatifs de définition des microparticules enrobées selon l'invention, il peut être précisé que, conformément à une modalité quantitative de réalisation avantageuse, la couche de revêtement (Ra) comprend, en % en poids par rapport à la masse totale du revêtement :

10 $10 \leq A1 \leq 90$, de préférence $15 \leq A1 \leq 80$, et plus préférentiellement encore $60 \leq A1 \leq 80$;

$5 \leq A2 \leq 50$, de préférence $10 \leq A2 \leq 40$, et plus préférentiellement encore $10 \leq A2 \leq 25$;

$1 \leq A3 \leq 30$, de préférence $2 \leq A3 \leq 20$, et plus préférentiellement encore $5 \leq A3 \leq 15$;

15 $0 \leq A4 \leq 40$, de préférence $0 \leq A4 \leq 30$, et plus préférentiellement encore $0 \leq A4 \leq 20$;

 la somme des pourcentages étant égale à 100.

Par ailleurs, la vitesse de libération est réglée par exemple de la façon suivante :

- par le contrôle de l'épaisseur du revêtement (Ra) ;
- 20 – par les ratio pondéraux entre les composants A1, A2, A3 et éventuellement A4, du revêtement (Ra).

Avantageusement, le revêtement des microparticules enrobées à libération modifiée de PA peut comprendre, outre les constituants essentiels A1, A2, A3 et éventuellement A4, d'autres ingrédients classiques et connus de l'homme du métier, tels que notamment, des
25 colorants, des pigments, des conservateurs, des arômes... et leurs mélanges.

Une autre caractéristique remarquable du revêtement (Ra) des microparticules enrobées réside dans le fait que la couche de revêtement (Ra) représente une fraction massique Tp, exprimée en % en poids sec par rapport à la masse totale des microparticules
30 enrobées, telle que : $Tp \geq 15$; de préférence comprise entre 30 et 60, et plus préférentiellement encore comprise entre 40 et 60, et mieux encore entre 45 et 55 ou environ 50.

Sans vouloir être lié par la théorie, ce taux d'enrobage relativement important permet à la couche de revêtement (Ra) d'assurer la libération modifiée du PA et,
35 simultanément, de conférer une résistance au broyage aux microparticules de PA enrobées, pour éviter le mésusage.

Sans que cela ne soit limitatif, on privilégie conformément à l'invention les microparticules de PA enrobées qui ont un diamètre moyen inférieur ou égal à 1000 μm , de préférence compris entre 50 et 800 μm et, de préférence encore, compris entre 100 et 600 μm , et mieux encore, entre 100 et 300 μm .

- 5 Les diamètres de microparticules dont il est question dans le présent exposé sont, sauf indication contraire, des diamètres moyens en volume.

- 10 S'agissant de la préparation des microparticules enrobées, les techniques avantageusement mises en œuvre pour le dépôt du revêtement permettant la libération modifiée du PA ou le dépôt de la couche active à base du PA, sont des techniques connues de l'homme de l'art, telles que par exemple la technique de spray coating en lit d'air fluidisé, la granulation humide, le compactage, l'extrusion-sphéronisation.

Surenrobage

- 15 Selon une variante particulière de l'invention, les microparticules enrobées à libération modifiée de PA comportent un surenrobage conçu de telle sorte que le surenrobage concoure, lors de la fabrication de comprimés, au maintien d'une libération modifiée pour au moins une partie desdites microparticules de PA enrobées à libération modifiée de PA. Le surenrobage est composé d'au moins un constituant organique
20 déformable présentant une température de fusion comprise entre 40°C et 120°C, de préférence entre 45°C et 100°C.

Selon une variante préférée, le surenrobage comprend au moins 10 % en poids de constituant organique déformable.

- 25 En particulier, selon une variante de l'invention, le constituant organique déformable compris dans le surenrobage est sélectionné parmi les polyalkylèneglycols, les polyéthylèneglycols présentant en poids moléculaire de 6000 à 20000 D, étant particulièrement préférés.

- 30 Selon une autre variante, le constituant organique déformable du surenrobage est un corps gras ou mélange de corps gras, par exemple sélectionné dans le groupe de corps gras comprenant : les huiles végétales hydrogénées, les acides gras, les alcools gras, les esters d'acides gras et/ou d'alcool gras, les polyoléfines et les cires minérales, végétales, animales ou synthétiques, les esters d'acides gras comme les di et triglycérides et leurs mélanges, le béhénate de glycérol ainsi que les huiles hydrogénées de ricin, de soja, de coton et de palme étant particulièrement préférés.

- 35 Selon une variante supplémentaire, le surenrobage comprend :
– une charge minérale telle que de la silice ou du dioxyde de titane par exemple ou une charge organique comme la cellulose microcristalline par exemple,

- et/ou au moins un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou le benzoate de sodium par exemple,
- et/ou au moins un polymère hydrophile tel que les dérivés hydrosolubles de la cellulose, les polymères synthétiques de préférence la polyvinylpyrrolidone, les polymères acryliques et méthacryliques, ou les alcools polyvinyliques (APV),
- et/ou au moins un tensioactif.

De préférence, le surenrobage représente de 5 à 50 %, de préférence de 10 à 30 %, et plus préférentiellement encore de l'ordre de 20 % en poids sur sec de la masse totale des microparticules de PA surenrobées.

- 10 Par microparticules surenrobées, on désigne une microparticules de PA enrobée, comprenant en outre un surenrobage tel que défini ci-avant, c'est-à-dire un surenrobage qui concourt, lors de la fabrication de comprimés, au maintien d'une libération modifiée pour au moins une partie desdites microparticules de PA enrobées à libération modifiée de PA.

- 15 Des informations complémentaires sur le surenrobage peuvent être trouvées dans la demande de brevet publiée WO-A-03/077888

Agent viscosifiant (Vb)

- De préférence, l'agent viscosifiant (Vb) est choisi parmi les agents viscosifiants solubles dans au moins l'un des solvants suivants : eau, alcools, cétones et leurs mélanges, cet(s) agent(s) étant apte(s) à augmenter la viscosité du liquide d'extraction de manière à contrarier le mésusage notamment par voie injectable.

- Par "eau", on entend tout solvant aqueux, tel que l'eau *stricto sensu* ou toute solution aqueuse, par exemple d'acide organique (e.g. acide acétique), les solutions salines, les sodas ou les boissons. Par "alcools", on entend tous les alcools pris à eux seuls ou en mélange entre eux. Par "cétones", on entend toutes les cétones prises à elles seules ou en mélange entre elles.

De manière plus préférée encore, l'agent viscosifiant (Vb) est choisi dans les groupes de polymères suivants :

- les polyacides acryliques et leurs dérivés, et/ou
- 30 – les polyalkylènes glycols (e.g. polyéthylène glycol), et/ou
- les polyoxydes d'alkylène (e.g. d'éthylène), et/ou
- les polyvinylpyrrolidones, et/ou
- les gélatines, et/ou
- les polysaccharides, de préférence dans le sous-groupe comprenant : l'alginate de sodium, les pectines, les guar, les xanthanes, les carraghénanes, les gellanes et les dérivés
- 35 de la cellulose (e.g. hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, carboxyméthylcellulose),

– et leurs mélanges.

Suivant une modalité de l'invention, l'agent viscosifiant Vb est un polyoxyéthylène ayant un haut poids moléculaire, par exemple ayant un poids moléculaire de 1 million g/mole à 8 millions g/mole, par exemple 2 millions, 5 millions, ou 7 millions g/mole.

5 De préférence, l'agent viscosifiant Vb, par exemple le polyoxéthylène à haut poids moléculaire, est compris dans des microparticules, distinctes des microparticules de PA.

Plus préférentiellement, les microparticules de PA et les microparticules d'agent viscosifiant Vb présentent une distribution de taille proche, une densité proche et ne sont pas séparables par tamisage.

10 Suivant une modalité préférée, l'agent viscosifiant (Vb) est apte à augmenter la viscosité du liquide utilisé pour l'éventuelle extraction, de façon à piéger le PA extrait dans le milieu visqueux.

Cet agent viscosifiant (Vb) permet d'accroître la viscosité du liquide d'extraction par exemple au-delà de 100 mPa.s, de préférence 200 mPa.s, et, plus préférentiellement
15 encore au delà de 500 mPa.s, et mieux encore 1000 mPa.s.

Il est également du mérite de la demanderesse de proposer, dans une variante, des agents viscosifiants (Vb) efficaces à la fois dans le cas d'une extraction en phase aqueuse ou en solvant organique. Avantageusement, ces agents viscosifiants (Vb) sont des mélanges de composés hydrophiles et de composés hydrophobes, de manière à assurer une
20 forte viscosité (supérieure à 100 mPa.s par exemple) du liquide d'extraction, qu'il soit aqueux ou organique.

S'agissant de la quantité d'agent viscosifiant (Vb), elle est aisément déterminable par l'homme du métier. Cette quantité correspond à la quantité minimale nécessaire pour rendre la viscosité de 2,5 mL de liquide d'extraction à une valeur supérieure ou égale à
25 100 mPa.s.

Selon plusieurs variantes qui peuvent être combinées entre elles, dans la forme pharmaceutique selon l'invention, au moins un agent viscosifiant (Vb) est présent :

- dans et/ou sur des microparticules,
- et/ou dans un surenrobage de tout ou partie des microparticules de PA,
- 30 – et/ou à l'état libre, c'est-à-dire non contenus dans, ni supportés par des microparticules.

Avantageusement, l'agent viscosifiant est au moins en partie sous forme de microparticules non séparables des microparticules de PA enrobées ou non enrobées.

Excipients à l'état libre

35 La forme pharmaceutique peut éventuellement comporter un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, à l'état libre, c'est-à-dire non contenu dans, ni

supporté par des microparticules de PA, ledit excipient concourant à la résistances des microparticules de PA enrobées au broyage.

De préférence, ces excipients concourant à la résistances au broyage des microparticules de PA enrobées, sont choisis dans le groupe comprenant :

- 5 – le stéarate de calcium ;
- le palmitostéarate de glycérol ;
- l'oxyde de magnésium ;
- les polyalkylène-e.g. éthylène-glycols ;
- l'alcool polyvinylique ;
- 10 – le benzoate de sodium ;
- l'acide stéarique ;
- l'amidon de maïs ;
- le talc ;
- la silice colloïdale ;
- 15 – le stéarate de zinc, magnésium ;
- le stéarylfumarate ;
- et leurs mélanges.

Selon des alternatives de réalisation de l'invention, l'agent viscosifiant :

- 20 – est au moins en partie à l'état libre, c'est-à-dire non contenu dans, ni supporté par des microparticules de PA enrobées ou non enrobées (alternative 1),
- est au moins en partie sous forme de microparticules distinctes des microparticules de PA enrobées ou non enrobées (alternative 2).

- Avantageusement, dans l'alternative 2, les microparticules d'agent viscosifiant sont
- 25 ne sont pas séparables des microparticules de PA enrobées ou non enrobées. Au sens du présent exposé, l'expression "non séparable" signifie, par exemple, non séparables par des moyens classiques, tels que le tamisage ou la centrifugation.

Dans l'alternative 2, l'agent viscosifiant est, par exemple :

- dans et/ou sur des microparticules
- 30 – et/ou dans un surenrobage de tout ou partie des microparticules de PA.

- Toujours dans cette alternative 2, il est préférable que les microparticules comprenant l'agent viscosifiant soient physiquement indiscernables des microparticules de PA, et ce afin de faire obstacle à leur tri par tout moyen physique approprié. Les microparticules comprenant l'agent viscosifiant sont indiscernables des microparticules de
- 35 PA, notamment parce qu'elles sont de même taille et/ou de même densité et/ou même forme et/ou de même couleur.

Dans une autre alternative, l'agent viscosifiant est, par exemple :

- dans et/ou sur des microparticules,
- et/ou dans un surenrobage de tout ou partie des microparticules de PA.

5 Selon un mode préféré de réalisation, la forme pharmaceutique selon l'invention est multimicroparticulaire. Il est préférable que, lorsque cette forme pharmaceutique comprend des microparticules de PA (e.g. PAa) et des microparticules d'agent viscosifiant (Vb), lesdites microparticules aient une distribution de taille proche, une densité proche et qu'elles ne soient pas séparables par tamisage. Ainsi, les microparticules d'agent viscosifiant ne
10 sont pas séparables des microparticules de PA enrobées ou non enrobées.

 Selon un autre mode préféré de réalisation, la forme pharmaceutique selon l'invention est multimicroparticulaire. Il est préférable que, lorsque cette forme pharmaceutique comprend des microparticules de PA (e.g. PAa) et des microparticules
15 d'agent viscosifiant (Vb), lesdites microparticules aient la même distribution de taille, la même densité et qu'elles ne soient pas séparables par tamisage. Ainsi, les microparticules d'agent viscosifiant ne sont pas séparables des microparticules de PA enrobées ou non enrobées.

20 **Agent séquestrant Q**

 Bien évidemment, dans le cas où la forme pharmaceutique multimicroparticulaire comprend au moins un sel d'au moins un principe actif analgésique, l'homme du métier pourra rajouter à ladite forme pharmaceutique, au moins un agent séquestrant formant, en solution dans une boisson aqueuse ou hydroalcoolique, un complexe faiblement soluble
25 avec le PA.

 L'agent séquestrant est par exemple un sel dont l'ion de polarité opposée à celle du PA, est de préférence un ion organique. Ainsi, pour un principe actif cationique, cet agent séquestrant est par exemple un sel organique comme le docusate de sodium, ou un polymère anionique. L'agent séquestrant peut aussi par exemple être un sel d'une résine
30 échangeuse d'ion.

 Au sens de la présente invention, un agent séquestrant Q est un agent présent dans la forme pharmaceutique sous une forme libre, c'est-à-dire non complexé. "Non complexé" signifie qu'il n'existe pas de complexe ou d'interaction chimique entre l'agent séquestrant Q et le sel de principe actif PA dans la forme pharmaceutique solide.

35 Lorsque le sel de PA et l'agent séquestrant Q se trouvent simultanément dans un solvant, par exemple dans le cas d'une tentative illicite d'extraction du PA, l'agent séquestrant Q est apte à induire une complexation ou une interaction chimique avec le sel

de PA dans ledit solvant. Au sens de la présente invention, l'agent séquestrant Q est considéré comme "apte à induire une complexation" avec le sel de PA lorsque l'agent séquestrant Q est apte à induire la complexation du sel de PA dans au moins un solvant usuel choisi parmi l'eau et les solutions aqueuses, telles que les mélanges eau-éthanol, l'alcool, les boissons alcoolisées, les sodas, le vinaigre, l'eau oxygénée, et leurs mélanges. 5 Avantageusement, l'agent séquestrant Q est apte à induire une complexation du sel de PA dans plus d'un de ces solvants usuels.

Les agents séquestrants Q utilisés pour piéger le PA notamment analgésique sont inoffensifs y compris pour un usage régulier. Ce sont des produits inertes du point de vue pharmacologique et approuvés par les différentes pharmacopées et autorités d'enregistrement des médicaments. 10

Dans une forme pharmaceutique selon l'invention, au moins un agent séquestrant Q est présent :

- dans des microparticules exemptes de PA, et/ou
- 15 - sur des microparticules, et/ou
- à l'état libre, c'est-à-dire non contenus dans, ni supportés par des microparticules.

De préférence, dans une forme pharmaceutique selon l'invention, l'agent séquestrant Q est présent dans une première phase séparée d'au moins une seconde phase, ladite seconde phase contenant au moins un sel de PA. Par exemple, la forme 20 pharmaceutique comprend des microparticules de sel de PA et des microparticules d'agent séquestrant Q distinctes. Avantageusement, lesdites microparticules ont une distribution de taille proche, la une densité proche et ne sont pas séparables entre elles par tamisage.

De préférence, l'agent séquestrant Q comprend un sel, lequel contient des ions aptes à former un complexe avec le PA en solution. Ces ions sont de préférence des ions organiques de polarité opposée à celle du PA en solution : si en solution le PA est sous 25 forme anionique, l'agent séquestrant Q comprend un cation organique, un cation métallique, ou un de leurs mélanges. De la même manière, lorsque le PA en solution est sous forme cationique, l'agent séquestrant Q comprend un anion organique.

Par exemple, on peut citer les sels suivants qui présentent un anion organique :

- 30 - les sels organiques anioniques, tels que le sodium dodécyl sulfate ou le docusate de sodium ;
- les polymères anioniques, comme les copolymères (méth)acryliques (par exemple Eudragit® S et Eudragit® L), polyacides acryliques réticulés (par exemple Carbopol), la carboxyméthylcellulose et ses dérivés, la carboxyméthylcellulose réticulée et ses dérivés et 35 autres polysaccharides (par exemple, alginate, gomme xanthane ou arabique), alginate-(sulfonate)propylène glycol;

- les sels mono- ou polyvalents, tels que les glucuronates, citrates, acétates, carbonates, gluconates, succinates, phosphates, glycérophosphates, lactates, trisilicates, fumarates, adipates, benzoates, salicylates, tartrates, sulfonamides, acésulfames;
- les acides gras saponifiés, tels que les sels d'acide acétique, succinique, citrique, stéarique, palmitique, et les glycéryl mono-oléates auto-émulsifiants;
- les polyamino acides, protéines ou peptides, comme les albumines, caséines, globulines et enzymes;
- et leurs mélanges.

Dans un autre mode de réalisation, l'ion de polarité opposée à celle du PA en solution est un cation métallique, organique, ou un de leurs mélanges. Par exemple, on citera les sels suivants qui contiennent un cation organique ou métallique :

- les sels cationiques par exemple des métaux Ca, Fe, Mg, Zn, sous forme d'acésulfames, acétates, adipates, benzoates, carbonates, chlorures, citrates, fluorures, fumarates, gluconates, glucuronates, glycérophosphates, hydroxydes, iodates, iodures, lactates, oxydes, phosphates, trisilicates, phosphates, salicylates, succinates, sulfonamides, tartrates ;
- les sels cationiques organiques, tels que les sels d'ammoniums quaternaires, en particulier le bromure de triméthyl tétradécyl ammonium ou le chlorure de benzéthonium ;
- les polymères cationiques, tels que le chitosane et les copolymères (méth)acryliques (par exemple, Eudragit ® RS, Eudragit ® RL ou Eudragit ® E);
- les polyamino acides, protéines ou peptides ;
- et leurs mélanges.

L'agent séquestrant Q peut être une résine échangeuse d'ions, de préférence une résine fortement acide échangeuse de cations lorsque le PA est cationique ou une résine fortement basique échangeuse d'anions, lorsque le PA est anionique. Avantageusement, une telle résine échangeuse d'ions est contenue dans une première phase distincte d'une seconde phase qui contient le PA.

Dans un mode de réalisation de l'invention, la résine échangeuse d'ions est par exemple un dérivé d'un copolymère de styrène et de divinylbenzène

Dans un mode de réalisation de l'invention, la résine fortement acide échangeuse de cations sera par exemple un dérivé d'un copolymère de styrène et de divinylbenzène sulfonique tel que l'Amberlite® IRP69, l'Amberlite® IR69F (Rohm and Haas) ; l'Amberlite 200, l'Amberlite 200C (Rohm and Haas), ou Dowex 88 (Dow) et similaires.

Dans un mode de réalisation de l'invention, la résine fortement basique échangeuse de d'anions sera par exemple choisie parmi les dérivés de copolymères de styrène et de divinylbenzène porteurs de fonctions ammoniums quaternaires, comme la Duolite® AP143

(Rohm and Haas) Amberlite IRA958, Amberlite IRP67 (Rohm and Haas) et DOWEX 22 (Dow).

L'agent séquestrant Q sous forme de résine peut aussi être choisi parmi les copolymères réticulés d'acide méthacrylique et de divinylbenzène ou l'un de leurs sels, comme
5 l'Amberlite® IRP88 et l'Amberlite® IRP64 (Rohm and Haas) DOWEX MAC-3 (Dow).

L'agent séquestrant Q sous forme de résine échangeuse d'ions peut aussi être choisi parmi les polyamines phénoliques telle que l'Amberlite® IRP58 (Rohm and Haas) ;
et leurs mélanges.

Selon un mode de réalisation de l'invention, l'agent séquestrant Q sous forme de résine
10 échangeuse d'ions, est dans une première phase séparée d'au moins une deuxième phase, ladite deuxième phase comprenant le sel de PA. Par exemple l'agent séquestrant Q sous forme de résine échangeuse d'ions, est contenu dans des microparticules distinctes des microparticules comprenant le sel de PA. Les microparticules de PA et les microparticules d'agent séquestrant Q sous forme de résine échangeuse d'ions, peuvent être sous une forme
15 telle qu'elles ont une distribution de taille proche, la même densité proche et qu'elles ne sont pas séparables par tamisage.

Dans un premier mode préféré de mise en oeuvre de l'invention, l'agent séquestrant Q est choisi parmi :

- 20 – les sels organiques anioniques, tels que le sodium dodécyl sulfate ou le docusate de sodium ;
- les sels organiques cationiques , tels que les sels d'ammoniums quaternaires, en particulier le bromure de triméthyl tétradécyl ammonium ou le chlorure de benzéthonium ;
- les résines fortement acide échangeuses de cations ou les résines fortement basiques échangeuses d'anions, selon la polarité du PA.

25 Dans un deuxième mode préféré de mise en oeuvre de l'invention, l'agent séquestrant Q est choisi parmi :

- les résines fortement acides échangeuses de cations : Amberlite® IRP69 , Amberlite® IR69F (Rohm and Haas) ; Amberlite 200, Amberlite 200C (Rohm and Haas) , ou Dowex 88 (Dow) et leurs mélanges, lorsque le PA est cationique ;
- 30 – les résines fortement basiques échangeuses de d'anions : Duolite® AP143 (Rohm and Haas) Amberlite IRA958, Amberlite IRP67 (Rohm and Haas) et DOWEX 22 (Dow), et leur mélanges , lorsque le PA est anionique.

La quantité d'agent Q est adaptée par l'homme de l'art par un calcul de la quantité en
35 charge ionique nécessaire pour piéger tout ou partie de la dose de PA contenue dans la forme unitaire. La quantité d'agent séquestrant Q doit être telle qu'elle permet de complexer suffisamment de PA de sorte que la quantité restante de PA libre en solution est

insuffisante pour atteindre l'effet désiré, en cas d'utilisation illicite. De préférence, la quantité d'agent séquestrant Q est suffisante pour complexer tout le PA de la dose unitaire.

5 Selon une variante, la forme pharmaceutique peut également être une forme monolithique (comprimé e.g.).

Selon un mode de réalisation, la forme pharmaceutique selon l'invention comprend des microparticules d'agent viscosifiant V et/ou des microparticules d'agent séquestrant Q, de préférence des microparticules d'agent viscosifiant V et des microparticules d'agent
10 séquestrant Q. Dans ce mode de réalisation, les microparticules d'agent viscosifiant V et les microparticules d'agent séquestrant Q sont distinctes des microparticules de PA.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, la forme pharmaceutique comprend des microparticules de PA, ainsi que des microparticules d'agent viscosifiant V et/ou des microparticules d'agent séquestrant Q. De préférence, la forme pharmaceutique
15 comprend ces trois types de microparticules, c'est-à-dire des des microparticules de PA, des microparticules d'agent viscosifiant V et des microparticules d'agent séquestrant Q, dans une même forme unitaire. Avantageusement, ces microparticules ont une distribution de taille proche, une densité proche et ne sont pas séparables entre elles par tamisage.

20 Suivant une première variante, la forme pharmaceutique selon l'invention, n'est pas transformable en une forme sèche administrable par aspiration nasale et à libération immédiate de PA.

Suivant une deuxième variante, la forme pharmaceutique selon l'invention n'est pas transformable en une forme injectable et à libération immédiate de PA.

25 Suivant une troisième variante, la forme pharmaceutique selon l'invention comprend du PA à libération modifiée et éventuellement du PA à libération immédiate. Cette variante peut être combinée avec les première et deuxième variantes évoquées ci-dessus. Cela signifie que dans une forme pharmaceutique qui comporte du PA à libération modifiée et du PA à libération immédiate, le PA à libération modifiée n'est pas
30 transformable en une forme sèche administrable par aspiration nasale ou en une forme injectable, et à libération immédiate.

Suivant une quatrième variante, la forme pharmaceutique selon l'invention est caractérisée en ce que l'extraction du PA par mastication et/ou broyage n'est pas efficace.

35 Suivant une cinquième variante, la forme pharmaceutique selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est exempte d'agent(s) antagoniste(s) du PA.

Suivant une sixième variante, la forme pharmaceutique selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un agent(s) antagoniste(s) du PA. En

connaissant le PA mis en œuvre, l'homme du métier peut facilement déterminer le ou les agents antagonistes adéquats.

Naturellement, toute combinaison d'au moins deux de ces six variantes est comprise dans la présente invention (hormis la combinaison des cinquième et sixième
5 variantes).

Principe(s) actif(s)

Le PA mis en œuvre appartient par exemple à au moins l'une des familles de substances actives suivantes : amphétamines, analgésiques, anorexigènes, antalgiques,
10 antidépresseurs, antiépileptiques, antimigraineux, antiparkinsoniens, antitussifs, anxiolytiques, barbituriques, benzodiazépines, hypnotiques, laxatifs, neuroleptiques, opiacés, psychostimulants, psychotropes, sédatifs, stimulants. Dans le cas où le PA est un PA analgésique (PAa), il s'agit, de préférence, d'un opioïde.

Plus précisément encore, le PA mis en œuvre est choisi parmi les composés
15 suivants : anileridine, acetorphine, acetylalphamethylfentanyl, acetyldihydrocodeine, acetylmethadol, alfentanil, allylprodine, alphacetylmethadol, alphameprodine, alphaproline, alphamethadol, alphamethylfentanyl, alpha-methylthio-fentanyl, alphaproline, anileridine, atropine, butorphanol, benzethidine, benzylmorphine, beta-hydroxyfentanyl, beta-hydroxy-methyl-3-fentanyl, betacetylmethadol, betameprodine,
20 betamethadol, betaprodine, bezitramide, buprenorphine, butyrate de dioxaphetyl, clonitazene, cyclazocine, cannabis, cetobemidone, clonitazene, codeine, coca, cocaïne, codoxime, dezocine, dimenoxadol, dioxaphetylbutyrate, dipipanone, desomorphine, dextromoramide, dextropropoxyphene, diampromide, diethyl-thiambutene, difenoxine, dihydrocodeine, dihydroetorphine, dihydromorphine, dimenoxadol, dimepheptanol,
25 dimethylthiambutene, diphenoxylate, dipipanone, drotebanol, eptazocine, ethoheptazine, ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etonitazene, ecgonine, ephedrine, ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etonitazene, etorphine, etoxeridine, fentanyl, furethidine, héroïne, hydrocodone, hydromorphenol, hydromorphone, hydroxypethidine, isomethadone, ketobemidone, levallorphan, lofentanil, levomethorphane, levomoramide,
30 levophenacilmorphane, levorphanol, meptazinol, meperidine, metazocine, methadone, methyl-desorphine, methyldihydro-morphine, methylphenidate, methyl-3-thiofentanyl, methyl-3-fentanyl, metopon, moramide, morpheridine, morphine, myrophine, nalbuphine, narceine, nicomorphine, norlevorphanol, normethadone, nalorphine, normorphine, nicocodine, nicodicodine, nicomorphine, noracymethadol, norcodeine, norlevorphanol,
35 normethadone, normorphine, norpipanone, opium, oxycodone, oxymorphone, papaveretum, phenadoxone, phenoperidine, promedol, properidine, propiram, propoxyphene para-fluorofentanyl, pentazocine, pethidine, phenampromide, phenazocine,

phenomorphane, phenoperidine, pholcodine, piminodine, piritramide, proheptazine, propanolol, properidine, propiram, racemethorphan, racemoramide, racemorphane, remifentanyl, sufentanyl, thebaine, thebaine, thiofentanyl, tilidine, trimeperidine, tramadol, et leurs sels, leurs esters, leurs hydrates, leurs polymorphes et leurs isomères pharmacologiquement acceptables, et leurs mélanges.

La forme pharmaceutique selon l'invention peut comprendre au moins un principe actif analgésique (PAa) et au moins un PA supplémentaire différent du PAa. Ce PA non analgésique est de préférence choisi dans le groupe comprenant : les anti-dépresseurs, les amphétamines, les anorexiques, les anti-douleurs non analgésiques, les anti-épileptiques, les anti-migraineux, les anti-parkinsoniens, les anti-tussifs, les anxiolytiques, les barbituriques, les benzodiazépines, les hypnotiques, les laxatifs, les neuroleptiques, les psychostimulants, les psychotropes, les sédatifs, les stimulants, les agents anti-inflammatoires, et leurs sels, leurs esters, leurs hydrates, leurs polymorphes et leurs isomères pharmacologiquement acceptables, et leurs mélanges.

Parmi les principes actifs anti-inflammatoires envisageables, on peut citer : ibuprofène, acétaminophène, diclofenac, naproxène, benoxaprofène, flurbiprofène, fénoprofène, flubufène, ketoprofène, indoprofène, piroprofène, carprofène, oxaprozine, pramoprofène, muoprofène, trioxaprofène, suprofène, amineoprofène, acide tiaprofenique, fluprofène, acide bucloxyque, indométhacine, sulindac, tolmetine, zomepirac, tiopinac, zidometacine, acémétacine, fentiazac, clidanac, oxpinac, acide ménéfamique, acide méclofenamique, acide flufénamique, acide niflumique, acide tolfénamique, diflurisal, flufénisal, piroxicam, sudoxicam ou isoxicam, et leurs sels, leurs esters, leurs hydrates, leurs polymorphes et leurs isomères pharmacologiquement acceptables, et leurs mélanges.

Plus précisément encore, le PA analgésique mis en œuvre est sélectionné dans le groupe constitué du chlorhydrate d'oxycodone, du sulfate de morphine, du chlorhydrate d'oxymorphone, du chlorhydrate d'hydromorphone, du chlorhydrate d'hydrocodone, et du chlorhydrate de tramadol.

Au sens de l'invention, l'expression "formulation pharmaceutique" s'entend au sens large c'est-à-dire que sont englobées les formulations vétérinaires ou diététiques notamment.

Selon un autre de ses aspects, l'invention vise une formulation caractérisée en ce qu'elle comprend une pluralité de microparticules (de PA, enrobées ou non enrobées ; éventuellement d'agent viscosifiant) telles que définies ci-dessus, par exemple, au moins 500, de préférence de 1 000 à 1 000 000, et, plus préférentiellement encore, de 5 000 à 500 000 microparticules.

Selon un autre de ses aspects, l'invention vise une formulation pharmaceutique, comprenant une pluralité de populations de microparticules de PA enrobées, lesdites populations se distinguant les une des autres par leur cinétique de libération et/ou par le PA qu'elles contiennent.

- 5 Sans vouloir être limitatif, il doit être néanmoins souligné que la formulation pharmaceutique selon l'invention est particulièrement intéressante en ce qu'elle peut se présenter sous forme de dose unique orale journalière comprenant de 500 à 500 000 microparticules, dont les microparticules de PA enrobées.

- 10 Avantageusement, la formulation pharmaceutique comprenant des microparticules enrobées selon l'invention est sous une forme galénique choisie dans le groupe comprenant : les comprimés (avantageusement orodispersibles ou gastrodispersibles), les poudres, les suspensions, les sirops, les poudres pour suspension à reconstituer ou les gélules.

- 15 Il peut être intéressant de mélanger dans une même gélule, un même comprimé ou une même poudre, au moins deux types de microparticules enrobées de PA ayant des cinétiques de libération différentes mais comprises dans le cadre caractéristique de l'invention.

- 20 L'invention concerne également l'utilisation des microparticules enrobées décrites ci-dessus pour la fabrication de nouvelles formulations pharmaceutiques, en particulier, mais non limitativement dans le cadre du traitement thérapeutique contre la douleur.

L'invention vise également un procédé de traitement thérapeutique caractérisé en ce qu'il consiste à administrer au patient la formulation pharmaceutique telle que définie ci-dessus.

- 25 L'invention vise également un procédé de traitement thérapeutique caractérisé en ce qu'il consiste en une ingestion selon une posologie déterminée, de la formulation pharmaceutique telle que définie ci-dessus.

- 30 L'invention vise également un procédé de traitement thérapeutique contre la douleur caractérisé en ce qu'il consiste à administrer au patient la formulation pharmaceutique telle que définie ci-dessus.

L'invention vise également un procédé de traitement thérapeutique contre la douleur caractérisé en ce qu'il consiste en une ingestion selon une posologie déterminée, de la formulation pharmaceutique telle que définie ci-dessus, le PA utilisé comprenant au moins un anti-douleur, par exemple un analgésique.

L'invention vise également un procédé de lutte contre le mésusage de PA, caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à mettre en oeuvre une forme pharmaceutique telle que définie ci-dessus.

5 L'invention vise également un procédé de lutte contre le mésusage de PA, caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à mettre en oeuvre dans une forme pharmaceutique, des microparticules de PA enrobées, à libération modifiée du PA et comportant une couche de revêtement (Ra), qui assure la libération modifiée du PA et qui, simultanément, confère une résistance au broyage à aux microparticules de PA enrobées pour éviter le mésusage ; et éventuellement au moins un agent viscosifiant (Vb) apte à
10 prévenir l'extraction du PA contenu dans les microparticules de PA enrobées, pour éviter le mésusage.

Avantageusement, la couche de revêtement (Ra) et l'agent viscosifiant (Vb) éventuel sont tels que définis ci-dessus.

15 L'invention sera mieux expliquée par les exemples ci-après, donnés uniquement à titre d'illustration et permettant de bien comprendre l'invention et de faire ressortir ses variantes de réalisation et/ou de mise en oeuvre, ainsi que ses différents avantages.

20 Description des figures

La Figure 1 représente le profil de dissolution dans un test de référence (% de dissolution D en fonction du temps T) *in vitro* des microparticules de l'exemple 1 : —■—.

25 La Figure 2 représente le profil de dissolution dans un test de référence (% de dissolution D en fonction du temps T) *in vitro* des microparticules de l'exemple 1 : —■— et de l'exemple 2 : (a) ---□---, (b)---○---, (c) ---●---, (d)---▲---.

La Figure 3 représente (A) une photographie d'une observation à l'œil nu et (B) sous microscope optique du contenu d'une gélule selon l'exemple 3.

30 La Figure 4 représente le profil de libération (% en poids de PAa en fonction du temps en heures) de microcapsules dans 0,1N HCl (exemple 8).

La Figure 5 représente (A) une photographie d'une observation à l'œil nu et (B) sous microscope optique du contenu d'une gélule selon l'exemple 9.

La Figure 6 représente le profil de libération de microparticules broyées (tringle vide) ou intactes (carré plein) de l'exemple 9.

Exemples

Le test de dissolution de référence dans les exemples qui suivent, est un test de dissolution *in vitro* réalisé selon les indications de la pharmacopée européenne 5^{ème} édition intitulée : "Essai de la dissolution des formes orales solides" : dissolutest de type II effectué en conditions SINK maintenu à 37°C et agité à 75 tours/min dans 900 ml de milieu HCl 0,1N.

Exemple 1 : Microparticules d'Oxycodone HCl selon l'invention

Un mélange de 1600g d'oxycodone HCl, 100g de Klucel® EF (Hydroxypropyl cellulose / Aqualon) et 12052g d'eau est pelliculé sur 300g de billes inertes de cellulose (Asahi-Kasei) dans un lit d'air fluidisé GPCG1 (Glatt®). 450g de granulés ainsi obtenus sont ensuite enrobés par un mélange composé de 315g d'ethylcellulose (Ethocel 20 Premium /DOW), 81g de povidone (Plasdone PVP K29/32 /ISP), 36g d'huile de ricin, 18g de Cremophor RH 40 (Macrogolglyceroli hydroxystearas / BASF) et 12020g d'éthanol.

L'enrobage représente 50% de la masse de la microparticule et assure une libération du principe actif sur environ 4h, comme le montre la figure 1. Le profil de libération est réalisé dans les conditions du test de dissolution de référence.

Exemple 2 : Broyage des microparticules d'Oxycodone HCl préparées selon l'exemple 1

200 mg de microparticules préparées à l'exemple 1 (soit une dose de 80mg d'Oxycodone HCl) sont broyées suivant différentes méthodes, qui représentent diverses possibilités de mésusage :

- (a) au pilon et mortier (250mL) broyé fortement durant 2 minutes (~120 rotations)
- (b) en pressant 8 fois entre deux cuillères
- (c) avec un broyeur de comprimés « LGS pulverizer » (LGS Health Products U.S.A.)
- (d) avec un moulin à café pendant 30 secondes.

Les profils de libération des microparticules broyées sont reportés dans la figure 2. Le profil de libération est réalisé dans les conditions du test de dissolution de référence.

Les profils de libération de l'exemple 1 (microparticules intactes) et de l'exemple 2 (microparticules broyées) sont similaires au sens du test du facteur de similarité f_2 ($f_2 > 50$) calculé selon les indications de la FDA (Guidance for Industry SUPAC-MR : Modified release solid oral dosage forms p. 32).

Ainsi, le broyage affecte peu, voire pas, la libération de l'oxycodone des microparticules.

Exemple 3 : Aspect du contenu d'une gélule selon l'invention

5 200 mg de microparticules préparées à l'exemple 1 (soit une dose de 80mg d'Oxycodone HCl) sont mélangées avec les agents viscosifiants suivants : 90mg de Klucel HF (hydroxypropylcellulose /Aqualon), 20mg de PolyOx WSR 303 Sentry (polyoxyde d'éthylène /Dow) et 20mg de Xantural 180 (xanthane /cpKelco) préalablement tamisé entre 100 et 600µm. Le tout est incorporé dans une gélule en gélatine de taille 0.

10 La Figure 3 reporte les photographies d'une observation à l'œil nu (A) et sous microscope optique (B) du contenu de la gélule.

Comme le montre la figure 3(A), à l'œil nu, les microparticules de principe actif et les microparticules d'agents viscosifiant sont :

- non distinguables,
- 15 – non séparables par tamisage.

Sur la photographie de la figure 3(B) obtenue par microscopie optique (attention à l'échelle), on ne distingue que deux populations de particules : d'une part, des microparticules sphériques d'Oxycodone HCl et des microparticules de deux agents viscosifiants, et d'autre part, des particules sous forme de bâtonnet d'un 3^{ème} agent viscosifiant. Compte tenu de la très petite taille de ces particules (environ 0,2 mm), elles ne sont pas séparables les unes des autres.

20

Exemple 4 : Test d'extraction à la seringue d'une forme selon l'invention

200 mg de microparticules préparées à l'exemple 1 (soit une dose de 80mg d'Oxycodone HCl) sont mélangées avec 90mg de Klucel HF (hydroxypropylcellulose /Aqualon), 20mg de PolyOx WSR 303 Sentry (polyoxyde d'éthylène /Dow) et 20mg de Xantural 180 (xanthane /cpKelco) préalablement tamisé entre 100 et 600µm. Le tout est incorporé dans une gélule en gélatine de taille 0.

25

La gélule est ouverte et le contenu est broyé selon l'exemple 2(a) au moyen d'un mortier et d'un pilon puis mélangé 10min, à température ambiante ou à ébullition, dans 2,5mL de liquide d'extraction. La solution est ensuite prélevée au moyen d'une seringue de 2,5mL avec une aiguille 18G à travers un coton hydrophile en guise de filtre. Le taux d'oxycodone HCl extrait est analysé par HPLC ou UV et reporté dans le tableau 1.

30

Les faibles rendements d'extraction (<20%) constatés sont totalement dissuasifs pour les candidats au mésusage.

35

Exemple 5 : Test d'extraction à la seringue d'une forme selon l'invention

200 mg de microparticules préparées à l'exemple 1 (soit une dose de 80mg d'Oxycodone HCl) sont mélangées avec 150mg de Klucel HXF (hydroxypropylcellulose /Aqualon), 50mg de PolyOx WSR 303 Sentry (poly(oxyde d'éthylène /Dow) et 30mg de Carbopol 971P (carbomer /BF Goodrich). Le mélange est incorporé dans une gélule en
5 gélatine de taille 00.

La gélule est ouverte et le contenu est broyé selon l'exemple 2(a) au moyen d'un mortier et d'un pilon puis mélangé 10min, à température ambiante ou à ébullition, dans 10mL de liquide d'extraction. La solution est ensuite prélevée au moyen d'une seringue de
10 10mL avec une aiguille 18G à travers un coton hydrophile en guise de filtre. Le taux d'oxycodone HCl extrait est analysé par HPLC ou UV et reporté dans le tableau 2.

Les faibles rendements d'extraction (<20%) constatés sont totalement dissuasifs pour les candidats au mésusage.

15 Exemple 6 : Test d'extraction à la seringue d'une forme selon l'invention

150g de Klucel HXF (hydroxypropylcellulose /Aqualon), 50g de PolyOx WSR 303 Sentry (poly(oxyde d'éthylène /Dow) 30g de Carbopol 971P (carbomer /BF Goodrich) et 10g de povidone (Plasdone PVP K29/32 /ISP) sont granulés par granulation humide sur un appareil MiPro. Les granulés sont tamisés sur 100-600µm.

20 250mg des granulés ainsi obtenus sont ajoutés à 200 mg de microparticules préparées à l'exemple 1 (soit une dose de 80mg d'Oxycodone HCl). Le tout est incorporé dans une gélule en gélatine de taille 0. La gélule est ouverte et le contenu est broyé selon l'exemple 2(a) au moyen d'un mortier et d'un pilon puis mélangé 10min, à température ambiante ou à ébullition, dans 10mL de liquide d'extraction. La solution est ensuite
25 prélevée au moyen d'une seringue de 10mL avec une aiguille 18G à travers un coton hydrophile en guise de filtre. Le taux d'oxycodone HCl extrait est analysé par HPLC ou UV et reporté dans le tableau 3.

Les faibles rendements d'extraction (<20%) constatés sont totalement dissuasifs pour les candidats au mésusage.

30

Exemple 7 : Fabrication d'un comprimé selon l'invention

200g de microparticules préparées à l'exemple 1 sont mélangées avec 90g de Klucel HF (hydroxypropylcellulose /Aqualon), 20g de PolyOx WSR 303 Sentry (poly(oxyde d'éthylène /Dow), 20g Xanthural 180 (xanthane /cpKelco), 100g de Lactose
35 (Tablettose /Meggler GmbH), 10g de stéarate de magnésium (Brenntag AG) et 30g de croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol/ FMC Bipolymer).

Des comprimés de 470 mg (soit une dose d'oxycodone de 80 mg) sont fabriqués à l'aide d'une presse alternative Korsch.

Le comprimé obtenu est broyé selon l'exemple 2(a) au moyen d'un mortier et d'un pilon puis mélangé 10min à température ambiante ou à ébullition dans 2,5mL de liquide d'extraction. La solution est ensuite prélevée au moyen d'une seringue de 2,5mL avec une
5 aiguille 18G à travers un coton hydrophile en guise de filtre. Le taux d'oxycodone HCl extrait est analysé par HPLC ou UV et reporté dans le tableau 4.

Les faibles rendements d'extraction (<20%) constatés sont totalement dissuasifs pour les candidats au mésusage.

10

Exemple 8: Microparticules d'Oxycodone HCl selon l'invention

Etape 1 : Granulé

1615 g d'oxycodone et 85 g de Povidone (Plasdone® K29-32 / ISP) sont dispersés dans un mélange contenant 2052 g d'eau et 1105 g d'éthanol. La solution est pulvérisée
15 sur 300 g de sphères de cellulose (Asahi-Kasei) dans un lit d'air fluidisé Glatt GPCG1.

Etape 2 : Microparticules anti-broyage

315 g d'éthylcellulose (Ethocel 20 Premium / Dow), 81 g de povidone (Plasdone K29-32 / ISP), 18 g de Macrogolglyceroli hydroxystearas (Cremophor RH40 / BASF) et
20 36 g d'huile de ricin (Garbit huilerie) sont solubilisés dans un mélange composé de 3105 g d'acétone et 2070 g d'isopropanol. Cette solution est pulvérisée sur 450 g de granulé (préparé à l'étape 1).

L'enrobage représente 50% de la masse de la microparticule et assure la libération du comme le montre la figure 4. Le profil de libération est réalisé dans les conditions du
25 test de dissolution de référence.

Exemple 9: Contenu d'une gélule selon l'invention

230 mg de microparticules obtenues à l'issue de l'étape 2 de l'exemple 8, 100 mg d'Amberlite IR69F (polystyrène sulfonate de sodium) broyée et tamisée, 70 mg de Polyox
30 WSR 303 Sentry (oxyde de polyéthylène) tamisé, 3,8 mg de stéarate de magnésium et 1,9 mg d'Aerosil 200 (silice colloïdale) sont introduits dans une gélule gélatine de taille 0.

Comme le montre la figure 5, à l'œil nu (A) et au microscope optique (B), les microparticules de principe actif et les microparticules d'agents viscosifiant sont :

- non distinguables,
- 35 - non séparables par tamisage.

Exemple 10: Broyage du contenu d'une gélule préparé selon l'exemple 9

Le contenu de la gélule préparé en exemple 9 est broyé pendant 2 minutes à l'aide d'un mortier et d'un pilon.

Les profils de libération des microparticules broyées sont reportés dans la figure 6.

5 Le profil de libération est réalisé dans les conditions du test de dissolution de référence.

Les profils de libération du produit intact et broyé (crushed) sont similaires. Ainsi, le broyage affecte peu, voire pas, la libération de l'oxycodone des microparticules.

10 **Exemple 11: Test d'extraction à la seringue du contenu d'une gélule préparé selon l'exemple 9.**

Une gélule préparée selon l'exemple 9 est ouverte et le contenu est broyé 2 minutes au moyen d'un mortier et d'un pilon puis mélangé 10min, à température ambiante (A) ou à ébullition (B), dans 2,5mL de liquide d'extraction. La solution est ensuite prélevée au moyen d'une seringue de 2,5mL avec, soit une aiguille de 18G, soit une aiguille de 27G à
15 travers un coton hydrophile en guise de filtre. Le taux d'oxycodone HCl extrait est analysé par HPLC ou UV et reporté dans les tableau 5 et 6.

Les faibles rendements d'extraction (<20%) constatés sont totalement dissuasifs pour les candidats au mésusage.
20

Exemple 12: Test d'extraction dans des boissons du contenu d'une gélule selon l'exemple 9

Une gélule préparée selon l'exemple 9 est ouverte et le contenu est broyé 2 minutes au moyen d'un mortier et d'un pilon puis mélangé dans 100 mL de boisson non alcoolisée
25 ou 50 ml de boisson alcoolisée comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Solvant	Volume (ml)
Eau du robinet	100
Eau du robinet avec 2g/l NaCl	100
pH1.2 (HCl) avec 2g/l NaCl	100
Sprite®	100
Pepsi-Cola®	100
Smirnoff Twisted Apple (5% alcool)	100
Absolut® vodka (40% alcool)	50

La solution est ensuite prélevée et le taux d'oxycodone HCl extrait est analysé par HPLC ou UV et reporté dans le tableau 7.

Les faibles rendements d'extraction constatés même pour des durées d'extraction longue sont totalement dissuasifs pour les candidats au mésusage.

5

Tableau 1 (Exemple 4)

	% Oxycodone HCl extrait avec la seringue 18G	
	Liquide à température ambiante	Liquide à ébullition
Eau robinet	0,2	1
Eau/Ethanol (60/40 v/v)	3	8
Ethanol	18	1

10

Tableau 2 (Exemple 5)

	% Oxycodone HCl extrait avec la seringue 18G	
	Liquide à température ambiante	Liquide à ébullition
Eau robinet	1	2
Eau/Ethanol (60/40 v/v)	4	7
Ethanol	19	8

Tableau 3 (Exemple 6)

	% Oxycodone HCl extrait avec la seringue 18G	
	Liquide à température ambiante	Liquide à ébullition
Eau robinet	1	2
Eau/Ethanol (60/40 v/v)	5	8
Ethanol	19	9

Tableau 4 (Exemple 7)

	% Oxycodone HCl extrait avec la seringue 18G	
	Liquide à température ambiante	Liquide à ébullition
Eau robinet	0,5	2
Eau/Ethanol (60/40 v/v)	4	10
Ethanol	19	2

5

Tableau 5 : Quantité du PA extraite (%) au moyen d'une seringue de 2,5mL équipée d'une aiguille 27G (exemple 11)

	% Oxycodone HCl extrait avec la seringue 27G	
	Liquide à température ambiante	Liquide à ébullition
Eau robinet	0	1
Eau/Ethanol (60/40 v/v)	0	4
Ethanol absolu	14	0

10

Tableau 6 : Quantité du PA extraite (%) au moyen d'une seringue de 2,5mL équipée d'une aiguille 18G (exemple 11)

	% Oxycodone HCl extrait avec la seringue 18G	
	Liquide à température ambiante	Liquide à ébullition
Eau robinet	0	1
Eau/Ethanol (60/40 v/v)	3	8
Ethanol absolu	18	1

**Tableau 7 :Quantité de PA extraite (%) dans différentes boissons au cours du temps
(exemple 12)**

Solvant / durée d'extraction	1h	21h
Eau du robinet	8	<45
Eau du robinet avec 2g/l NaCl	8	<45
pH1.2 (HCl) avec 2g/l NaCl	14	<45
Sprite®	3	<45
Pepsi-Cola®	3	<45
Smirnoff Twisted Apple (5% alcool)	23	<45
Absolut® vodka (40% alcool)	24	<45

REVENDEICATIONS

1. Forme pharmaceutique orale et solide, caractérisée en ce que :
 - elle comporte des moyens anti-mésusage,
- 5 – au moins une partie du PA qu'elle comprend est contenue dans des microparticules enrobées, à libération modifiée de PA,
 - les microparticules de PA enrobées comportent une couche de revêtement (Ra), qui assure la libération modifiée du PA et qui, simultanément, confère une résistance au broyage aux microparticules de PA enrobées, pour éviter le mésusage.
- 10 2. Forme pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un agent viscosifiant (Vb) apte à prévenir l'extraction du PA contenu dans les microparticules de PA enrobées à libération modifiée de PA, pour éviter le mésusage.
- 15 3. Forme pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un agent séquestrant (Q) aptes à former un complexe avec le PA en solution.
- 20 4. Forme pharmaceutique selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisée en ce que la couche de revêtement (Ra) est conçue de telle sorte qu'il permette, en cas de broyage, le maintien d'une libération modifiée de PA, pour au moins une partie des microparticules enrobées.
- 25 5. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la couche de revêtement (Ra) est conçue de telle sorte qu'elle permette, en cas de broyage, le maintien d'une libération modifiée pour au moins 40%, de préférence au moins 60%, et, plus préférentiellement encore au moins 80% des microparticules enrobées à libération modifiée de PA.
- 30 6. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la couche de revêtement (Ra) comprend :
 - (A1) au moins un (co)polymère filmogène (A1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal ;
- 35 (A2) au moins un (co)polymère (A2) soluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal ;
 - (A3) au moins un plastifiant (A3) ;

(A4) éventuellement au moins un agent tensioactif et/ou lubrifiant et/ou une charge minérale et/ou organique (A4).

7. Forme pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce que la couche de revêtement (Ra) comprend (en % en poids par rapport à la masse totale du revêtement) :
- 5 $10 \leq A1 \leq 90$, de préférence $15 \leq A1 \leq 80$, et plus préférentiellement encore $60 \leq A1 \leq 80$;
 $5 \leq A2 \leq 50$, de préférence $10 \leq A2 \leq 40$, et plus préférentiellement encore $10 \leq A2 \leq 25$;
 $1 \leq A3 \leq 30$, de préférence $2 \leq A3 \leq 20$, et plus préférentiellement encore $5 \leq A3 \leq 15$;
 $0 \leq A4 \leq 40$, de préférence $0 \leq A4 \leq 30$, et plus préférentiellement encore $0 \leq A4 \leq 20$.

10

8. Forme pharmaceutique selon la revendication 6 ou 7, dans laquelle :

(A1) est choisi dans le groupe comprenant :

- les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, de préférence l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose,
- 15 – les polymères acryliques, par exemple les copolymères d'acide (méth)acrylique et d'ester alkyle (e.g méthyle), les copolymères d'ester d'acide acrylique et méthacrylique porteur d'au moins un groupement ammonium quaternaire (préférentiellement au moins un copolymère de (méth)acrylate d'alkyle et de chlorure de triméthylammonioéthyl-
- 20 méthacrylate) et plus précisément les produits commercialisés sous les marques EUDRAGIT ® RS et/ou RL
- les polyvinylacétates,
- et leurs mélanges ;

- 25 (A2) est choisi dans le groupe comprenant :

- les (co)polymères azotés, de préférence dans le groupe comprenant les polyacrylamides, les poly-N-vinylamides, les polyvinylpyrrolidones (PVP) et les poly-N-vinyl-lactames,
- les dérivés hydrosolubles de la cellulose,
- 30 – les alcools polyvinyliques (APV),
- les polyoxydes d'alkylène, de préférence les polyoxydes d'éthylène (POE),
- les polyéthylènes glycols (PEG),
- et leurs mélanges ;

- 35 (A3) est choisi dans le groupe comprenant :

- les esters de l'alcool cétylique

- le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant : glycérides acétylés, glycérolmonostéarate, glycéryltriacétate, glycéroltributyrate,
- les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphthalate, diéthylphthalate, diméthylphthalate, dioctyl-phthalate,
- 5 – les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant : acétyltributylcitraate, acétyltriéthylcitraate, tributylcitraate, triéthyl-citraate,
- les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant : diéthylsébaçate, dibutylsébaçate,
- les adipates,
- 10 – les azélates,
- les benzoates,
- les huiles végétales,
- les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
- les malates, de préférence le diéthylmalate,
- 15 – les oxalates, de préférence le diéthyloxalate,
- les succinates, de préférence le dibutylsuccinate,
- les butyrates,
- les esters de l'alcool cétylique,
- l'acide salicylique,
- 20 – la triacétine,
- les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
- l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée),
- et leurs mélanges ;
- 25 (A4) est choisi dans le groupe comprenant :
 - les tensioactifs anioniques, de préférence dans le sous-groupe des sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés,
 - et/ou les tensioactifs non ioniques, de préférence dans le sous-groupe suivant :
 - les huiles polyoxyéthylénées de préférence l'huile de ricin hydrogénée
- 30 polyoxyéthylénée,
 - les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
 - les esters de sorbitan polyoxyéthylénés,
 - les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés,
 - les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc,
 - 35 – les stéaryl fumarates, de préférence de sodium,
 - les béhénates de glycérol,
 - le talc,

- la silice colloïdale,
 - l'oxyde de titane, l'oxyde de magnésium,
 - la bentonite,
 - la cellulose microcristalline,
 - 5 – le kaolin,
 - le silicate d'aluminium,
 - et leurs mélanges.
9. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la couche de revêtement (Ra) représente une fraction massique Tp, exprimée en % en poids sec par rapport à la masse totale des microparticules enrobées, telle que : $Tp \geq 15$; de préférence comprise entre 30 et 60, et plus préférentiellement encore comprise entre 40 et 60, et mieux encore entre 45 et 55, ou environ 50.
10. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les microparticules de PA enrobées ont un diamètre moyen inférieur ou égal à 1000 μm , de préférence compris entre 50 et 800 μm et, de préférence encore, compris entre 100 et 600 μm , et mieux encore, entre 100 et 300 μm .
11. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les microparticules enrobées à libération modifiée de PA comportent un surenrobage conçu de telle sorte que le surenrobage concoure, lors de la fabrication de comprimés, au maintien d'une libération modifiée pour au moins une partie desdites microparticules de PA enrobées à libération modifiée de PA, ledit surenrobage étant
12. Forme pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce que le surenrobage représente de 5 à 50 %, de préférence de 10 à 30 %, et plus préférentiellement encore de l'ordre de 20 % en poids sur sec de la masse totale des microparticules de PA surenrobées.
13. Forme pharmaceutique selon la revendication 2, et éventuellement selon l'une quelconque des autres revendications précédentes, caractérisée en ce qu'au moins un agent viscosifiant (Vb) est choisi parmi les agents viscosifiants solubles dans au moins l'un des solvants suivants : eau, alcools, cétones et leurs mélanges, cet agent étant apte à augmenter

la viscosité du liquide d'extraction de manière à contrarier le mésusage notamment par voie injectable.

14. Forme pharmaceutique selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'agent viscosifiant (Vb) est choisi dans les groupes de polymères suivants :

- les polyacides acryliques et leurs dérivés, et/ou
- les polyalkylènes glycols (e.g. polyéthylène glycol), et/ou
- les polyoxydes d'alkylène (e.g. d'éthylène), et/ou
- les polyvinylpyrrolidones, et/ou
- les gélatines, et/ou
- les polysaccharides, de préférence dans le sous-groupe comprenant : l'alginate de sodium, les pectines, les guar, les xanthanes, les carraghénanes, les gellanes et les dérivés de la cellulose (e.g. hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, carboxyméthylcellulose),
- et leurs mélanges.

15. Forme pharmaceutique selon la revendication 13 ou 14, dans laquelle l'agent viscosifiant (Vb) est un polyoxyéthylène ayant un haut poids moléculaire, par exemple ayant un poids moléculaire de 1 million g/mole à 8 millions g/mole, par exemple 2 millions, 5 millions, ou 7 millions g/mole.

16. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, caractérisée en ce que au moins un agent viscosifiant (Vb) est présent :

- dans et/ou sur des microparticules
- et/ou dans un surenrobage de tout ou partie des microparticules de PA,
- et/ou à l'état libre, c'est-à-dire non contenus dans, ni supportés par des microparticules.

17. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 13 à 16, caractérisée en ce que l'agent viscosifiant (Vb) est apte à augmenter la viscosité du liquide utilisé pour l'éventuelle extraction à une valeur supérieure ou égale à 100 mPa.s dans un volume d'extraction de 2,5 mL, de façon à piéger le PA extrait dans le milieu visqueux.

18. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 13 à 17, caractérisée en ce que l'agent viscosifiant (Vb) est au moins en partie sous forme de microparticules non séparables des microparticules de PA enrobées ou non enrobées.

19. Forme pharmaceutique selon la revendication 3, et éventuellement selon l'une quelconque des autres revendication précédentes, dans laquelle l'agent séquestrant Q comprend un sel, lequel contient des ions aptes à former un complexe avec le sel de PA extrait en solution.

5

20. Forme pharmaceutique selon la revendication 19, dans laquelle les ions de l'agent séquestrant Q sont des ions organiques de polarité opposée à celle du PA en solution, et qui forment un complexe avec le sel de PA extrait en solution.

10 21. Forme pharmaceutique selon la revendication 19 ou 20, dans laquelle l'agent séquestrant Q est présent dans une première phase séparée d'au moins une seconde phase, ladite seconde phase contenant au moins un sel de PA.

15 22. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendication 19 à 21, comprenant des microparticules de sel de PA et des microparticules d'agent séquestrant Q.

23. Forme pharmaceutique selon la revendication 22, dans laquelle lesdites microparticules ont une distribution de taille proche, la une densité proche et ne sont pas séparables entre elles par tamisage.

20

24. Forme pharmaceutique selon la revendication 20, dans laquelle l'ion de polarité opposée à celle du PA en solution est un anion organique.

25 25. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendication 19 à 23, dans laquelle l'agent séquestrant Q comprend un sel sélectionné dans le groupe comprenant :

– les sels organiques anioniques, tels que le sodium dodécyl sulfate ou le docusate de sodium ;

30 – les polymères anioniques, comme les copolymères (méth)acryliques (par exemple Eudragit® S et Eudragit® L), polyacides acryliques réticulés (par exemple Carbopol), la carboxyméthylcellulose et ses dérivés, la carboxyméthylcellulose réticulée et ses dérivés et autres polysaccharides (par exemple, alginate, gomme xanthane ou arabique), alginate-(sulfonate)propylène glycol;

35 – les sels mono- ou polyvalents, tels que les glucuronates, citrates, acétates, carbonates, gluconates, succinates, phosphates, glycérophosphates, lactates, trisilicates, fumarates, adipates, benzoates, salicylates, tartrates, sulfonamides, acésulfames;

– les acides gras saponifiés, tels que les sels d'acide acétique, succinique, citrique, stéarique, palmitique, et les glycéryl mono-oléates auto-émulsifiants;

- les polyamino acides, protéines ou peptides, comme les albumines, caséines, globulines et enzymes;
 - et leurs mélanges.
- 5 26. Forme pharmaceutique selon la revendication 20, dans laquelle l'ion de polarité opposée à celle du PA en solution est un cation métallique, organique, ou un de leurs mélanges.
27. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendication 19 à 23, dans laquelle
- 10 l'agent séquestrant Q comprend un sel sélectionné dans le groupe comprenant :
- les sels cationiques par exemple des métaux Ca, Fe, Mg, Zn, sous forme d'acésulfames, acétates, adipates, benzoates, carbonates, chlorures, citrates, fluorures, fumarates, gluconates, glucuronates, glycérophosphates, hydroxydes, iodates, iodures, lactates, oxydes, phosphates, trisilicates, phosphates, salicylates, succinates, sulfonamides,

15 tartrates ;

 - les sels cationiques organiques, tels que d'ammoniums quaternaires, en particulier bromure de triméthyl tétradécyl ammonium ou chlorure de benzéthonium ;
 - les polymères cationiques, tels que le chitosane et les copolymères (méth)acryliques (par exemple, Eudragit ® RS, Eudragit ® RL ou Eudragit ® E);

20 – les polyamino acides, protéines ou peptides ;

 - et leurs mélanges.
28. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendication 19 à 23, dans laquelle l'agent séquestrant Q est un sel d'une résine échangeuse d'ion, de préférence, une résine
- 25 fortement acide échangeuse de cations lorsque le PA est cationique, ou une résine fortement basique échangeuse d'anions, lorsque le PA est anionique.
29. Forme pharmaceutique selon la revendication 28, dans laquelle l'agent séquestrant Q est un dérivé d'un copolymère de styrène et de divinylbenzène.
- 30
30. Forme pharmaceutique selon la revendication 28, dans laquelle l'agent séquestrant Q est un dérivé d'un copolymère de styrène et de divinylbenzène sulfonique.
31. Forme pharmaceutique selon la revendication 28, dans laquelle l'agent séquestrant Q
- 35 est un dérivé d'un copolymère de styrène et de divinylbenzène porteur de fonctions ammoniums quaternaires.

32. Forme pharmaceutique selon la revendication 28, dans laquelle l'agent séquestrant est un copolymère réticulé d'acide méthacrylique et de divinylbenzène, ou l'un de ses sels.

33. Forme pharmaceutique selon la revendication 28, dans laquelle la résine échangeuse d'ions est une polyamine phénolique.

34. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 19 à 33, dans laquelle l'agent séquestrant Q est choisi parmi :

- les sels organiques anioniques, tels que le sodium dodécyl sulfate ou le docusate de sodium ;
- les sels organiques cationiques, tels que les sels d'ammoniums quaternaires, en particulier le bromure de triméthyl tétradécyl ammonium ou le chlorure de benzéthonium ;
- les résines fortement acide échangeuses de cations ou les résines fortement basiques échangeuses d'anions, selon la polarité du PA.

35. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 19 à 34, dans laquelle l'agent séquestrant Q est choisi parmi :

- les résines fortement acides échangeuses de cations et leurs mélanges, lorsque le PA est cationique ;
- les résines fortement basiques échangeuses de d'anions et leur mélanges, lorsque le PA est anionique.

36. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 19 à 35, dans laquelle au moins un agent séquestrant Q est présent :

- dans des microparticules exemptes de PA, et/ou
- sur des microparticules, et/ou
- à l'état libre, c'est-à-dire non contenus dans, ni supportés par des microparticules.

37. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 19 à 36, dans laquelle la quantité d'agent séquestrant est ajustée en charge ionique pour complexer tout ou partie de la dose de PA contenue dans la forme unitaire.

38. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 19 à 37, dans laquelle l'agent séquestrant (Q) est sous forme de microparticules non séparables des microparticules de PA enrobées ou non enrobées.

39. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 19 à 38, comprenant des microparticules d'agent viscosifiant V et/ou des microparticules d'agent séquestrant Q, les microparticules d'agent viscosifiant V et les microparticules d'agent séquestrant Q étant distinctes des microparticules de PA.
- 5
40. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 19 à 39, comprenant des microparticules de PA, ainsi que des microparticules d'agent viscosifiant V et/ou des microparticules d'agent séquestrant Q, lesdites microparticules ayant une distribution de
- 10
- taille proche, une densité proche et n'étant pas séparables entre elles par tamisage.
41. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un excipient à l'état libre, c'est-à-dire non contenu dans, ni supporté par des microparticules de PA, ledit excipient concourant à la
- 15
- résistance des microparticules de PA enrobées au broyage.
42. Forme pharmaceutique selon la revendication 41, caractérisée en ce que l'excipient à l'état libre est choisi dans le groupe comprenant :
- le stéarate de calcium ;
 - le palmitostéarate de glycérol ;
 - 20 – l'oxyde de magnésium ;
 - les polyalkylène-e.g. éthylène-glycols ;
 - l'alcool polyvinylique ;
 - le benzoate de sodium ;
 - l'acide stéarique ;
 - 25 – l'amidon de maïs ;
 - le talc ;
 - la silice colloïdale ;
 - le stéarate de zinc, magnésium ;
 - le stéaryl fumarate ;
 - 30 – et leurs mélanges.
43. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle n'est pas transformable en une forme sèche administrable par aspiration nasale et à libération immédiate de PA.
- 35

44. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle n'est pas transformable en une forme injectable et à libération immédiate de PA.
- 5 45. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend du PA à libération immédiate et/ou du PA à libération modifiée.
46. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extraction du PA par mastication et/ou par broyage, n'est pas efficace.
- 10 47. Forme pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le PA mis en oeuvre appartient à au moins l'une des familles de substances actives suivantes : amphétamines, analgésiques, anorexigènes, antalgiques, antidépresseurs, antiépileptiques, antimigraineux, antiparkinsoniens, antitussifs, anxiolytiques, barbituriques, benzodiazépines, hypnotiques, laxatifs, neuroleptiques, opiacés, psychostimulants, psychotropes, sédatifs, stimulants.
- 15 48. Forme pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le PA mis en oeuvre est choisi parmi les composés suivants : anileridine, acetorphine, acetylalphamethylfentanyl, acetyldihydrocodeine, acetylmethadol, alfentanil, allylprodine, alphacetylmethadol, alphameprodine, alphaprodine, alphamethadol, alphamethylfentanyl, alpha-methylthio-fentanyl, alphaprodine, anileridine, atropine, butorphanol, benzethidine, benzylmorphine, beta-hydroxyfentanyl, beta-hydroxy-methyl-3-fentanyl, betacetylmethadol, betameprodine, betamethadol, betaprodine, bezitramide, buprenorphine, butyrate de dioxaphetyl, clonitazene, cyclazocine, cannabis, cetobemidone, clonitazene, codeine, coca, cocaïne, codoxime, dezocine, dimenoxadol, dioxaphetylbutyrate, dipipanone, desomorphine, dextromoramide, dextropropoxyphene, diampromide, diethyl-thiambutene, difenoxine, dihydrocodeine, dihydroetorphine, dihydromorphine, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambutene, diphenoxylate, dipipanone, drotebanol, eptazocine, ethoheptazine, ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etonitazene, ecgonine, ephedrine, ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etonitazene, etorphine, etoxeridine, fentanyl, furethidine, héroïne, hydrocodone, hydromorphanol, hydromorphone, hydroxypethidine, isomethadone, ketobemidone, levallorphan, lofentanil, levomethorphan, levomoramide, levophenacylmorphane, levorphanol, meptazinol, meperidine, metazocine, methadone, methyl-desorphine,
- 20 25 30 35

methyldihydro-morphine, methylphenidate, methyl-3-thiofentanyl, methyl-3-fentanyl, metopon, moramide, morpheridine, morphine, myrophine, nalbuphine, narceine, nicomorphine, norlevorphanol, normethadone, nalorphine, normorphine, nicocodine, nicodicodine, nicomorphine, noracymethadol, norcodeine, norlevorphanol, normethadone, 5 normorphine, norpipanone, opium, oxycodone, oxymorphone, papaveretum, phenadoxone, phenoperidine, promedol, properidine, propiram, propoxyphene para-fluorofentanyl, pentazocine, pethidine, phenampromide, phenazocine, phenomorphane, phenoperidine, pholcodine, piminodine, piritramide, proheptazine, propanolol, properidine, propiram, racemethorphan, racemoramide, racemorphane, remifentanyl, sufentanyl, thebacone, 10 thebaïne, thiofentanyl, tilidine, trimeperidine, tramadol, et leurs sels, leurs esters, leurs hydrates, leurs polymorphes et leurs isomères pharmacologiquement acceptables, et leurs mélanges.

49. Forme pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en 15 ce que le PA mis en oeuvre est choisi dans le groupe constitué du chlorhydrate d'oxycodone, du sulfate de morphine, du chlorhydrate d'oxymorphone, du chlorhydrate d'hydromorphone, du chlorhydrate d'hydrocodone, et du chlorhydrate de tramadol.

50. Forme pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en 20 ce qu'elle est exempte d'agent(s) antagoniste(s) du PA.

51. Forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 49, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un agent antagoniste du PA.

25 52. Forme pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, comprenant une pluralité de populations de microparticules de PA enrobées, lesdites populations se distinguant les une des autres par leur cinétique de libération et/ou par le PA qu'elles contiennent.

30 53. Utilisation des microparticules de PA enrobées permettant la libération modifiée dudit PA, les microparticules de PA enrobées étant telles définies dans les revendications précédentes, pour la fabrication de nouvelles formulations pharmaceutiques.

35 54. Utilisation des microparticules de PA enrobées permettant la libération modifiée dudit PA, les microparticules de PA enrobées étant telles définies dans les revendications 1 à 52, pour la fabrication de nouvelles formulations pharmaceutiques actives dans le traitement thérapeutique contre la douleur.

55. Procédé de lutte contre le mésusage de PA, caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à mettre en oeuvre une forme pharmaceutique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 52.

5

56. Procédé de lutte contre le mésusage de PA, caractérisé en ce qu'il consiste essentiellement à mettre en oeuvre dans une forme pharmaceutique, des microparticules de PA enrobées, à libération modifiée du PA et comportant une couche de revêtement (Ra), qui assure la libération modifiée du PA et qui, simultanément, confère une résistance au broyage à aux microparticules de PA enrobées, pour éviter le mésusage ; et éventuellement au moins un agent viscosifiant (Vb) apte à prévenir l'extraction du PA contenu dans les microparticules de PA enrobées, pour éviter le mésusage ; et éventuellement au moins un agent séquestrant (Q) apte à prévenir l'extraction du PA contenu dans les microparticules de PA enrobées à libération modifiée de PA, pour éviter le mésusage ; la couche de revêtement (Ra), l'agent viscosifiant (Vb) éventuel et l'agent séquestrant (Q) éventuel étant tels que définis dans les revendications 1 à 52.

10

15

1 / 4

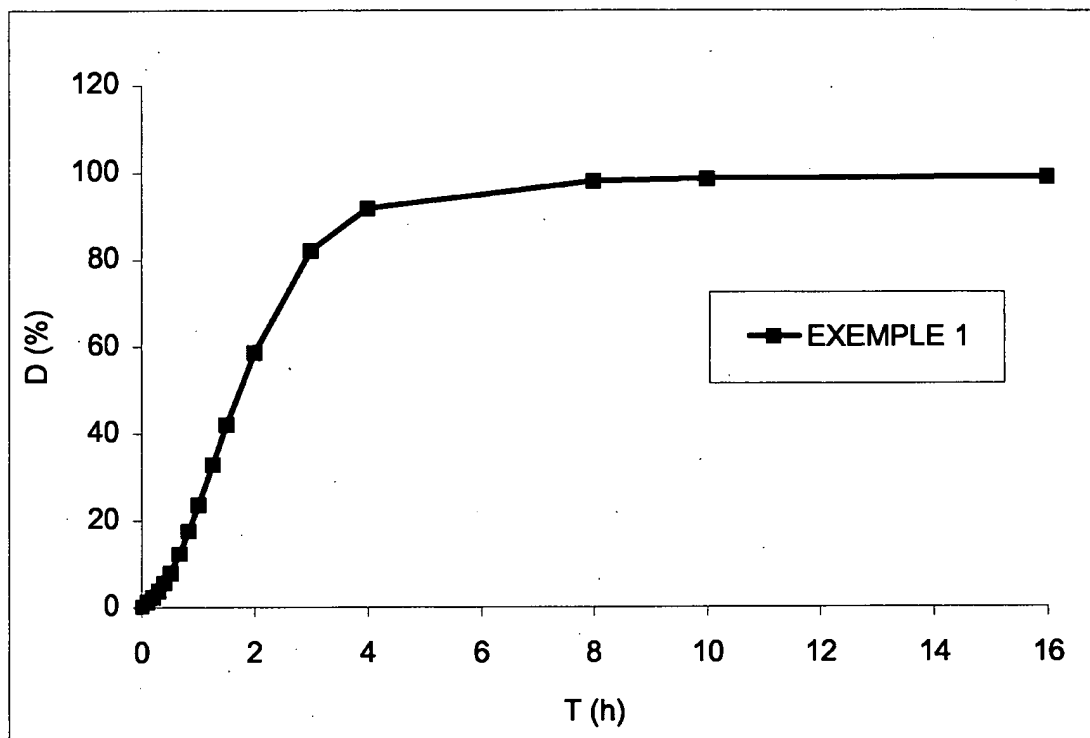


FIGURE 1

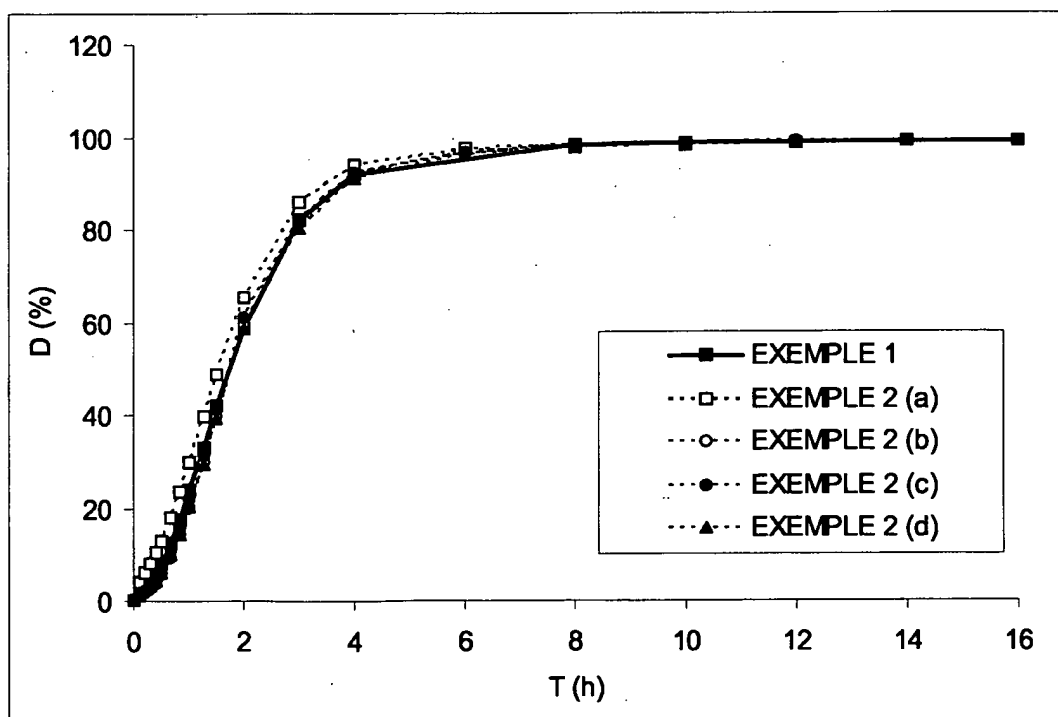
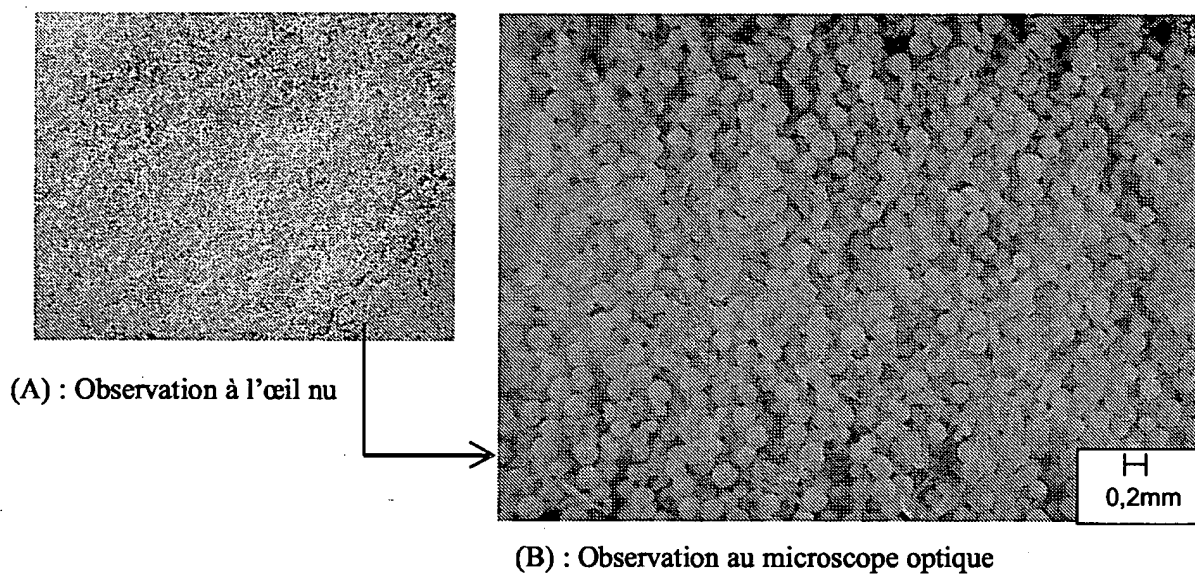
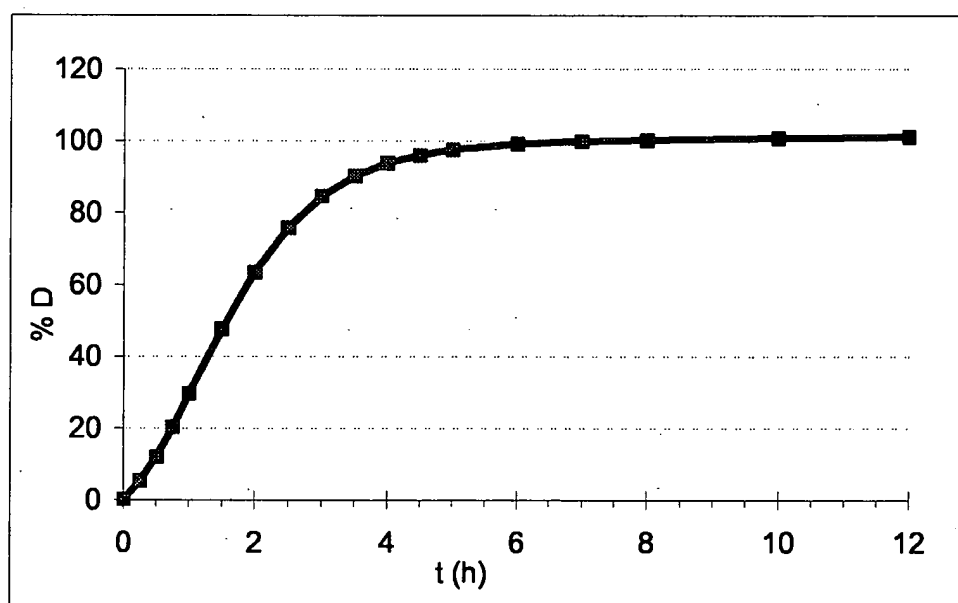
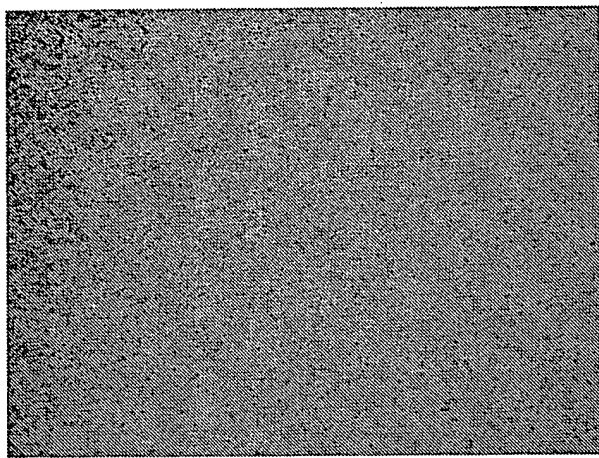


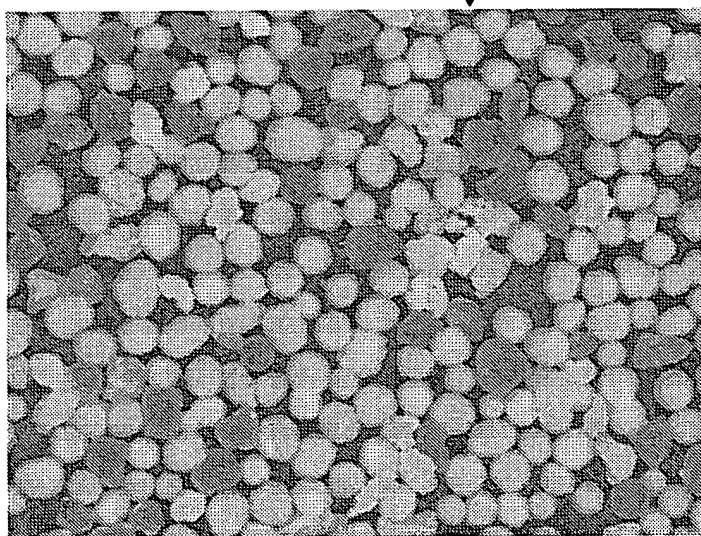
FIGURE 2

**FIGURE 3****FIGURE 4**



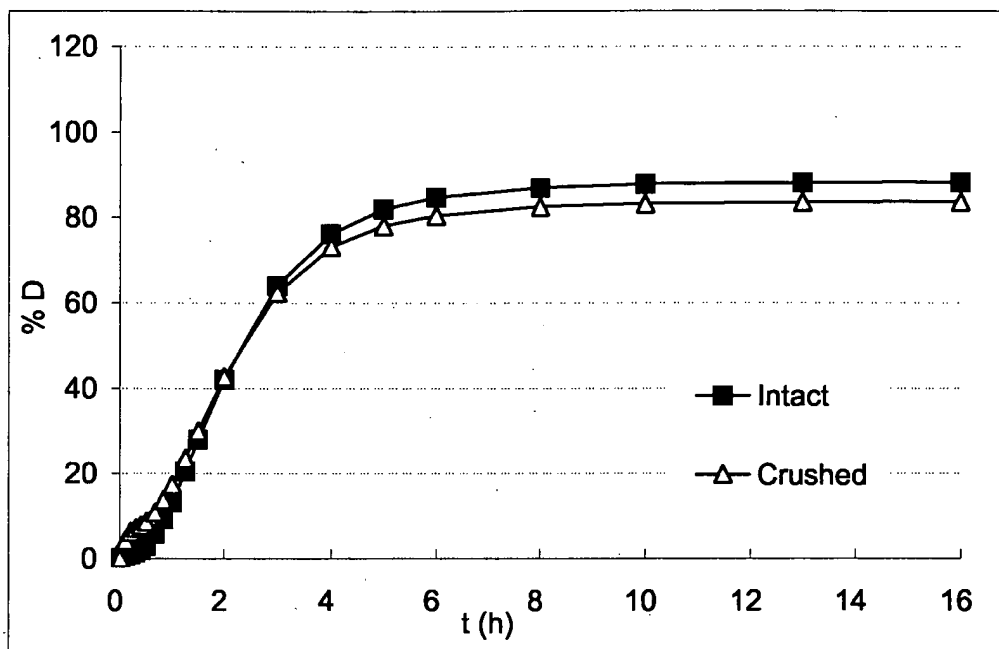
(A) : Observation à l'œil nu

FIGURE 5



(B) : Observation au microscope optique

4 / 4

**FIGURE 6**

PCT/EP2006/062627
PCT/ISA/210

Continuation of Box II.1

Although claims 55-56 relate to a method for treatment of the human body, the search was carried out and was based on the stated effects of the composition.

Continuation of Box II.2

The present claims 1-56 relate to a very great variety of pharmaceutical forms. Indeed, the large number of variables in the claims gives rise to a lack of clarity (PCT Article 6) to such an extent that a meaningful search cannot be carried out in respect of the subject matter of the claims.

Furthermore claims 1-56 are unclear and fail to satisfy the requirements of PCT Article 6 in that the subject matter for which protection is sought is not clearly defined. The following functional definitions, in the form in which they have been specified, do not allow a person skilled in the art to determine the technical features that are essential to implementation of the functions:

- ☐ "anti-abuse means";
- ☐ "coating layer, which allows modified release of the active principle and renders the coated microparticles of the active principle crush-resistant in order to prevent abuse";
- ☐ "a viscosifying agent, which can prevent extraction of the active principle contained in the microparticles of active principle that are coated to allow modified release of the active principle in order to prevent abuse";
- ☐ "a sequestering agent that can form a complex with the active principle in solution".

The composition of the claimed pharmaceutical forms lacks clarity, in particular, because the layer Ra per se appears to be the anti-abuse means referred to in claim 1 (the viscosifying agent and the sequestering agent being optional, see claims 1 and 56). In the present instance, this lack of clarity likewise is such that a meaningful search in respect of the entire scope of the claims is not possible.

In consequence, the search has been carried out with regard to only those part of the claims that appear to be clear, supported and adequately disclosed, namely the parts relating to products according to the examples and their closely related homologues.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority, the EPO generally will not carry out a preliminary examination for a subject that has not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/062627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/58 A61K31/785 A61K31/745 A61K31/343 A61P25/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/052346 A (EURAND, INC) 24 June 2004 (2004-06-24) claims; examples	1-56
X	WO 03/013476 A (EURO-CELTIQUE S.A; BREDER, CHRISTOPHER; COLUCCI, ROBERT; OSHLACK, BENJ) 20 February 2003 (2003-02-20) claims; example 15	1-56
X	WO 03/082204 A (EURO-CELTIQUE S.A; SACKLER, RICHARD, S; OSHLACK, BENJAMIN; WRIGHT, CUR) 9 October 2003 (2003-10-09) paragraph [0122]; example 8	1-56
X	US 5 780 055 A (HABIB ET AL) 14 July 1998 (1998-07-14) column 81, lines 40-55; claims columns 85-86	1-56
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 2007

Date of mailing of the international search report

06/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Blott, Catherine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/062627

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 837 100 A (FLAMEL TECHNOLOGIES) 19 September 2003 (2003-09-19) page 9, lines 16-31; claims; examples	1-56
X	FR 2 811 571 A (FLAMEL TECHNOLOGIES) 18 January 2002 (2002-01-18) the whole document	1-56
X	WO 2004/026262 A (VERION, INC; ELAN CORPORATION, PLC; VAGHEFI, FARID; LIVERSIDGE, GARY,) 1 April 2004 (2004-04-01) claims; examples	1-56
X	US 2004/126428 A1 (HUGHES LYN [US] ET AL) 1 July 2004 (2004-07-01) paragraphs [0011], [0086]; claims; examples	1-56
X	WO 2004/004693 A (COLLGEIUM PHARMACEUTICAL [US]) 15 January 2004 (2004-01-15) claims; examples	1-56
X	WO 01/08661 A2 (ROXANE LAB INC [US]) 8 February 2001 (2001-02-08) the whole document	1-56
X	US 2003/118641 A1 (MALONEY ANN [US] ET AL) 26 June 2003 (2003-06-26) claims; examples	1-56
E	WO 2006/089843 A (FLAMEL TECHNOLOGIES; GUIMBERTEAU, FLORENCE; MEYRUEIX, REMI; SOULA, GER) 31 August 2006 (2006-08-31) the whole document	1-56
E	WO 2006/056713 A (FLAMEL TECHNOLOGIES; SOULA, GERARD; GUIMBERTEAU, FLORENCE) 1 June 2006 (2006-06-01) the whole document	1-56
E	WO 2006/056712 A (FLAMEL TECHNOLOGIES; SOULA, GERARD; DARGELAS, FREDERIC) 1 June 2006 (2006-06-01) the whole document	1-56
E	WO 2006/133733 A (FLAMEL TECH SA [FR]; SOULA GERARD [FR]; GUIMBERTEAU FLORENCE [FR]; DAR) 21 December 2006 (2006-12-21) the whole document	1-56
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/062627

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2006/134018 A (FLAMEL TECH SA [FR]; GUIMBERTEAU FLORENCE [FR]; DARGELAS FREDERIC [FR]) 21 December 2006 (2006-12-21) the whole document	1-56
E	WO 2006/125819 A (FLAMEL TECH SA [FR]; GUIMBERTEAU FLORENCE [FR]; SOULA GERARD [FR]) 30 November 2006 (2006-11-30) the whole document	1-56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006 /062627

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **1-56 (in part)**

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 55-56 relate to a method for treatment of the human body, the search was carried out and was based on the stated effects of the composition.

2. ☒ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Continuation of Box II.1

Although claims 55-56 relate to a method for treatment of the human body, the search was carried out and was based on the stated effects of the composition.

Continuation of Box II.2

The present claims 1-56 relate to a very great variety of pharmaceutical forms. Indeed, the large number of variables in the claims gives rise to a lack of clarity (PCT Article 6) to such an extent that a meaningful search cannot be carried out in respect of the subject matter of the claims.

Furthermore claims 1-56 are unclear and fail to satisfy the requirements of PCT Article 6 in that the subject matter for which protection is sought is not clearly defined. The following functional definitions, in the form in which they have been specified, do not allow a person skilled in the art to determine the technical features that are essential to implementation of the functions:

- ☐ "anti-abuse means";
- ☐ "coating layer, which allows modified release of the active principle and renders the coated microparticles of the active principle crush-resistant in order to prevent abuse";
- ☐ "a viscosifying agent, which can prevent extraction of the active principle contained in the microparticles of active principle that are coated to allow modified release of the active principle in order to prevent abuse";

☐ "a sequestering agent that can form a complex with the active principle in solution".
The composition of the claimed pharmaceutical forms lacks clarity, in particular, because the layer Ra per se appears to be the anti-abuse means referred to in claim 1 (the viscosifying agent and the sequestering agent being optional, see claims 1 and 56). In the present instance, this lack of clarity likewise is such that a meaningful search in respect of the entire scope of the claims is not possible.

In consequence, the search has been carried out with regard to only those part of the claims that appear to be clear, supported and adequately disclosed, namely the parts relating to products according to the examples and their closely related homologues.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority, the EPO generally will not carry out a preliminary examination for a subject that has not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/062627

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004052346	A	24-06-2004	AU 2003298841 A1 US 2004110781 A1	30-06-2004 10-06-2004
WO 03013476	A	20-02-2003	BR 0212020 A CA 2455420 A1 DE 20220917 U1 EP 1414413 A1 HU 0401344 A2 JP 2005500364 T MX PA04001206 A	16-08-2005 20-02-2003 19-08-2004 06-05-2004 29-11-2004 06-01-2005 08-07-2004
WO 03082204	A	09-10-2003	AU 2003220551 A1 EP 1578350 A2 JP 2006508021 T	13-10-2003 28-09-2005 09-03-2006
US 5780055	A	14-07-1998	AU 4181497 A WO 9809597 A2	26-03-1998 12-03-1998
FR 2837100	A	19-09-2003	AU 2003242818 A1 BR 0308487 A CA 2479057 A1 CN 1642530 A EP 1485071 A2 WO 03077888 A2 JP 2005527522 T MX PA04009010 A US 2005266078 A1	29-09-2003 18-01-2005 25-09-2003 20-07-2005 15-12-2004 25-09-2003 15-09-2005 26-11-2004 01-12-2005
FR 2811571	A	18-01-2002	AT 319431 T AU 7757001 A BR 0112532 A CA 2415378 A1 DE 60117801 T2 EP 1299090 A1 ES 2260253 T3 WO 0203964 A1 JP 2004502723 T US 2004022849 A1 ZA 200209525 A	15-03-2006 21-01-2002 29-07-2003 17-01-2002 23-11-2006 09-04-2003 01-11-2006 17-01-2002 29-01-2004 05-02-2004 24-11-2003
WO 2004026262	A	01-04-2004	CA 2499994 A1 EP 1551402 A2 JP 2006502192 T	01-04-2004 13-07-2005 19-01-2006
US 2004126428	A1	01-07-2004	NONE	
WO 2004004693	A	15-01-2004	AU 2003247876 A1 CA 2491572 A1 EP 1594467 A1 JP 2006500426 T	23-01-2004 15-01-2004 16-11-2005 05-01-2006
WO 0108661	A2	08-02-2001	AU 6381300 A CA 2379987 A1 EP 1204406 A2 JP 2003522127 T MX PA02000725 A	19-02-2001 08-02-2001 15-05-2002 22-07-2003 14-07-2003
US 2003118641	A1	26-06-2003	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/062627

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2006089843	A	31-08-2006	FR	2881652 A1	11-08-2006
WO 2006056713	A	01-06-2006	FR	2878158 A1	26-05-2006
WO 2006056712	A	01-06-2006	FR	2878161 A1	26-05-2006
WO 2006133733	A	21-12-2006	WO	2006134018 A2	21-12-2006
WO 2006134018	A	21-12-2006	WO	2006133733 A1	21-12-2006
WO 2006125819	A	30-11-2006	NONE		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2006/062627

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV: A61K9/58 A61K31/785 A61K31/745 A61K31/343 A61P25/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2004/052346 A (EURAND, INC) 24 juin 2004 (2004-06-24) revendications; exemples	1-56
X	WO 03/013476 A (EURO-CELTIQUE S.A; BREDER, CHRISTOPHER; COLUCCI, ROBERT; OSHLACK, BENJ) 20 février 2003 (2003-02-20) revendications; exemple 15	1-56
X	WO 03/082204 A (EURO-CELTIQUE S.A; SACKLER, RICHARD, S; OSHLACK, BENJAMIN; WRIGHT, CUR) 9 octobre 2003 (2003-10-09) alinéa [0122]; exemple 8	1-56
X	US 5 780 055 A (HABIB ET AL) 14 juillet 1998 (1998-07-14) colonne 81, ligne 40-55; revendications colonnes 85-86	1-56
-/-		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 janvier 2007

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/02/2007

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Blott, Catherine

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale n°

PCT/EP2006/062627

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 837 100 A (FLAMEL TECHNOLOGIES) 19 septembre 2003 (2003-09-19) page 9, ligne 16-31; revendications; exemples	1-56
X	FR 2 811 571 A (FLAMEL TECHNOLOGIES) 18 janvier 2002 (2002-01-18) le document en entier	1-56
X	WO 2004/026262 A (VERION, INC; ELAN CORPORATION, PLC; VAGHEFI, FARID; LIVERSIDGE, GARY,) 1 avril 2004 (2004-04-01) revendications; exemples	1-56
X	US 2004/126428 A1 (HUGHES LYN [US] ET AL) 1 juillet 2004 (2004-07-01) alinéas [0011], [0086]; revendications; exemples	1-56
X	WO 2004/004693 A (COLLGEIUM PHARMACEUTICAL [US]) 15 janvier 2004 (2004-01-15) revendications; exemples	1-56
X	WO 01/08661 A2 (ROXANE LAB INC [US]) 8 février 2001 (2001-02-08) le document en entier	1-56
X	US 2003/118641 A1 (MALONEY ANN [US] ET AL) 26 juin 2003 (2003-06-26) revendications; exemples	1-56
E	WO 2006/089843 A (FLAMEL TECHNOLOGIES; GUIMBERTEAU, FLORENCE; MEYRUEIX, REMI; SOULA, GER) 31 août 2006 (2006-08-31) le document en entier	1-56
E	WO 2006/056713 A (FLAMEL TECHNOLOGIES; SOULA, GERARD; GUIMBERTEAU, FLORENCE) 1 juin 2006 (2006-06-01) le document en entier	1-56
E	WO 2006/056712 A (FLAMEL TECHNOLOGIES; SOULA, GERARD; DARGELAS, FREDERIC) 1 juin 2006 (2006-06-01) le document en entier	1-56
E	WO 2006/133733 A (FLAMEL TECH SA [FR]; SOULA GERARD [FR]; GUIMBERTEAU FLORENCE [FR]; DAR) 21 décembre 2006 (2006-12-21) le document en entier	1-56

-/-

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2006/062627

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
E	WO 2006/134018 A (FLAMEL TECH SA [FR]; GUIMBERTEAU FLORENCE [FR]; DARGELAS FREDERIC [FR]). 21 décembre 2006 (2006-12-21) le document en entier	1-56
E	WO 2006/125819 A (FLAMEL TECH SA [FR]; GUIMBERTEAU FLORENCE [FR]; SOULA GERARD [FR]) 30 novembre 2006 (2006-11-30) le document en entier	1-56

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/EP2006/062627

Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n°s 1-56 (in part)
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

Bien que les revendications 55-56 concernent une méthode de traitement du corps humain, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés à la composition.
2. ☒ Les revendications n°s
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

voir FEUILLE ANNEXÉE PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n°s
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210.

Suite du cadre II.1

Bien que les revendications 55-56 concernent une méthode de traitement du corps humain, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés à la composition.

Suite du cadre II.2

Les revendications 1-56 présentes ont trait à une très grande variété de formes pharmaceutiques. En fait, les revendications contiennent tant de variables que le manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT s'en suit, est d'une importance telle qu'une recherche significative de l'objet des revendications devient impossible.

De plus, les revendications 1-56 ne sont pas claires et ne satisfont pas aux conditions requises à l'article 6 PCT, dans la mesure où l'objet pour lequel une protection est demandée n'est pas clairement défini. Telles qu'elles ont été spécifiées, les définitions fonctionnelles ci-après ne permettent pas à la personne du métier de déterminer quelles sont les caractéristiques techniques nécessaires à la réalisation des fonctions:

-"...moyens anti-mésusage..."

-"...couche de revêtement qui assure la libération modifiée du PA et confère une résistance au broyage aux micro particules de PA enrobées pour éviter le mésusage..."

-"...agent viscosifiant apte à prévenir l'extraction du PA contenu dans les microparticules de PA enrobées à libération modifiées de PA, pour éviter le mésusage..."

-"...un agent séquestrant apte à former un complexe avec le PA en solution..."

La composition des formes pharmaceutiques revendiquées manque d'autant plus de clarté, que la couche Ra semble être elle-même le moyen anti-mésusage mentionné dans la revendication 1 (l'agent viscosifiant et l'agent séquestrant étant optionnels). (cf. revendications 1 et 56).

Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel, qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les produits préparés dans les exemples et leurs homologues proches.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

procédure sous le Chapitre II. Si la demande devait être poursuivie dans la phase régionale devant l'OEB, il est rappelé au déposant qu'une recherche pourrait être effectuée durant la procédure d'examen devant l'OEB (voir Directive OEB C-VI, 8.5) à condition que les problèmes ayant conduit à la déclaration conformément à l'Article 17(2) PCT aient été résolus.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2006/062627

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004052346	A	24-06-2004	AU 2003298841 A1 US 2004110781 A1	30-06-2004 10-06-2004
WO 03013476	A	20-02-2003	BR 0212020 A CA 2455420 A1 DE 20220917 U1 EP 1414413 A1 HU 0401344 A2 JP 2005500364 T MX PA04001206 A	16-08-2005 20-02-2003 19-08-2004 06-05-2004 29-11-2004 06-01-2005 08-07-2004
WO 03082204	A	09-10-2003	AU 2003220551 A1 EP 1578350 A2 JP 2006508021 T	13-10-2003 28-09-2005 09-03-2006
US 5780055	A	14-07-1998	AU 4181497 A WO 9809597 A2	26-03-1998 12-03-1998
FR 2837100	A	19-09-2003	AU 2003242818 A1 BR 0308487 A CA 2479057 A1 CN 1642530 A EP 1485071 A2 WO 03077888 A2 JP 2005527522 T MX PA04009010 A US 2005266078 A1	29-09-2003 18-01-2005 25-09-2003 20-07-2005 15-12-2004 25-09-2003 15-09-2005 26-11-2004 01-12-2005
FR 2811571	A	18-01-2002	AT 319431 T AU 7757001 A BR 0112532 A CA 2415378 A1 DE 60117801 T2 EP 1299090 A1 ES 2260253 T3 WO 0203964 A1 JP 2004502723 T US 2004022849 A1 ZA 200209525 A	15-03-2006 21-01-2002 29-07-2003 17-01-2002 23-11-2006 09-04-2003 01-11-2006 17-01-2002 29-01-2004 05-02-2004 24-11-2003
WO 2004026262	A	01-04-2004	CA 2499994 A1 EP 1551402 A2 JP 2006502192 T	01-04-2004 13-07-2005 19-01-2006
US 2004126428	A1	01-07-2004	AUCUN	
WO 2004004693	A	15-01-2004	AU 2003247876 A1 CA 2491572 A1 EP 1594467 A1 JP 2006500426 T	23-01-2004 15-01-2004 16-11-2005 05-01-2006
WO 0108661	A2	08-02-2001	AU 6381300 A CA 2379987 A1 EP 1204406 A2 JP 2003522127 T MX PA02000725 A	19-02-2001 08-02-2001 15-05-2002 22-07-2003 14-07-2003
US 2003118641	A1	26-06-2003	AUCUN	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2006/062627

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2006089843 A	31-08-2006	FR 2881652 A1	11-08-2006
WO 2006056713 A	01-06-2006	FR 2878158 A1	26-05-2006
WO 2006056712 A	01-06-2006	FR 2878161 A1	26-05-2006
WO 2006133733 A	21-12-2006	WO 2006134018 A2	21-12-2006
WO 2006134018 A	21-12-2006	WO 2006133733 A1	21-12-2006
WO 2006125819 A	30-11-2006	AUCUN	